

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 132

LA
RÉACTION DE WEINBERG

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 Juillet 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles REY

Né le 4 avril 1884, à Beaurepaire (Isère)

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon,

Préparateur au Laboratoire de Parasitologie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1914



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1913-1914. — N° 132

LA
RÉACTION DE WEINBERG

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Etsoutenue publiquement le 2 Juillet 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles REY

Né le 4 avril 1884, à Beaurepaire (Isère).

Ex-Interne des Hôpitaux de Lyon,

Préparateur au Laboratoire de Parasitologie.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Juin 1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LEPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales.		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BÉRARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale		LÉPINE (J.)
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL
Anatomie		HUGOUNENQ
Anatomie générale et Histologie		MOREAU
Physiologie.		GUIART
Pathologie interne.		TESTUT
Pathologie et Thérapeutiques générales		RENAUT
Anatomie pathologique.		MORAT
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée		LESEUR
Médecine légale.		PAVIOT
Hygiène :		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		COURMONT (P.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (J.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM.	DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx		LANNOIS
Pathologie externe.		VALLAS
Maladies des voies urinaires		ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM.	BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale		BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie		CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile		NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements		COMMANDEUR,	—
Embryologie		LATARJET,	—
Anatomie topographique		PATEL,	—
Botanique		BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale		VILLARD,	—
Clinique infantile		MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle		X.,.,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THÉVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMAND	PIÉRY
LAROYENNE	THÉVENOT (Léon)	PCLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. GUIART, *Président*; PAUL COURMONT, *Assesseur*;
MM. ARLOING et GARIN, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A mon Maître et Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIART

Professeur de Parasitologie et d'Histoire naturelle médicale.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Nous tenons à inscrire en tête de ce travail le nom du professeur Guiart, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, où nous avons pu apprécier, en même temps que ses sages conseils, sa large bienveillance et sa cordiale amabilité. Nous l'en remercions sincèrement et nous lui en gardons une profonde reconnaissance.

Nous n'oublions pas, dans nos sentiments de gratitude, nos maîtres dans les hôpitaux, et, parmi eux, MM. les professeurs Auguste Pollosson et Paul Courmont, MM. les D^{rs} Péhu, Delore, Leclerc et Mollard, qui nous ont témoigné de nombreuses marques de sympathie.

Nous remercions enfin nos amis, le professeur agrégé Garin et le D^r Massia, qui se sont intéressés à notre travail et nous ont aidé de leur expérience.

LA RÉACTION DE WEINBERG

INTRODUCTION

Mal connus dans leur mécanisme intime, les phénomènes de déviation du complément sont encore entourés d'une sorte de mystère qui favorise le scepticisme, et l'on s'explique que les réactions d'hémolyse aient trouvé, à côté de partisans enthousiastes, des détracteurs irréductibles.

Le discrédit relatif dans lequel semble tomber la réaction de Wassermann n'est pas fait pour rehausser, aux yeux de ces derniers, le prestige de la réaction de Weinberg, car, relevant du même principe, ces méthodes doivent logiquement suivre la même fortune.

Entre ces deux opinions extrêmes, et probablement fausses, nous avons voulu étudier *quelle valeur exacte il faut accorder à la réaction de Weinberg.*

Nous n'avons pas fait une étude complète de la question. Pour acquérir une opinion personnelle de quelque valeur sur la fréquence des résultats positifs en présence d'hydatides, il nous eût fallu expérimenter sur un grand nombre de porteurs de kystes, et la région lyonnaise est loin d'être un

centre important d'échinococcose ; nous n'avons pu obtenir que trois fois du sérum échinococcique, c'est-à-dire juste de quoi éprouver et vérifier la valeur de nos antigènes. Nous nous sommes donc borné, sur ce point, aux conclusions que pouvaient nous fournir les résultats des auteurs. Il faut dire tout de suite que *la réaction de Weinberg*, dans une proportion que nous donnerons plus loin, *est parfois négative chez les porteurs de kyste* : ces défaillances ne doivent pas nous étonner ; elles sont du reste bien connues et peu discutées, car « aucune méthode biologique ne donne 100 pour 100 de succès » (Delbet) ; au surplus, elles n'ont que peu d'importance, d'abord parce qu'elles sont rares, et aussi parce que, étant peu habitués à tabler sur des résultats négatifs, nous saurons passer outre en présence d'autres signes positifs.

Mais, depuis quelques années, on a publié un certain nombre d'observations de *malades manifestement indemnes d'échinococcose et présentant des réactions positives*. Ces faits, on le conçoit, sont beaucoup plus graves ; et, des fautes matérielles de technique ne pouvant être mises en cause, nous avons tenu à rechercher s'il est possible et comment il serait possible d'éviter ces erreurs.

Cette question, la plus intéressante, pouvait être résolue à la fois par l'analyse des cas publiés, qui pouvaient nous découvrir la cause de ces résultats erronés, et par des expériences de déviation pratiquées, en quantité nombreuse et dans des conditions de sécurité suffisantes, chez des individus indemnes d'échinococcose.

Une question, étroitement unie à la précédente, nous a intéressé : c'est celle de la *spécificité de la réaction de Weinberg*. Pour Graetz, les phénomènes de déviation,

dans l'échinococcose, dépendraient directement de la teneur du liquide hydatique et du sang en leucine et tyrosine. Nous avons fait, à ce sujet, quelques recherches qui ne nous ont pas conduit aux mêmes résultats que cet auteur.

Voici quelle sera la division de notre travail : après avoir présenté un court historique et rappelé brièvement le principe de la réaction de Weinberg, nous étudierons les éléments qui entrent en jeu dans l'expérience ; le chapitre suivant sera consacré à la technique et aux modifications qu'on y a successivement apportées ; enfin, après un exposé des causes d'erreur, et quelques mots sur les antigènes qui semblent le plus recommandables, nous étudierons longuement la valeur de la réaction : d'abord sa valeur relative, c'est-à-dire sa valeur comparée avec celle des autres procédés employés pour dépister l'infection hydatique ; puis sa valeur absolue, c'est-à-dire la signification qu'il faut donner à ses résultats, question étroitement liée à celle de sa spécificité.

Nous n'avons pas jugé nécessaire de rapporter les observations des malades dont nous avons étudié les sérums : elles n'auraient pas apporté un élément de plus à la discussion ; nous nous sommes contenté de donner, à propos de chacun d'eux, le diagnostic clinique, les résultats de la réaction de Weinberg, pratiquée le plus souvent avec plusieurs antigènes, et, lorsque cela a été possible, les résultats de la réaction de Wassermann.

CHAPITRE PREMIER

APERÇU HISTORIQUE

La réaction de Weinberg fait partie d'une famille qui va chaque jour augmentant, et dont l'origine remonte à la réaction fondamentale de Bordet et Gengou.

C'est Ghédini qui, le premier, dévia le complément chez trois malades opérés de kyste hydatique du foie (1906-1907), en employant comme antigène le liquide hydatique ; mais il ne sut pas donner à cette méthode toute l'importance qu'elle devait avoir.

C'est à la fin de l'année 1908 que Weinberg, seul ou avec de nombreux collaborateurs (Parvu, Vieillard, etc.), entreprend une longue série de recherches sur les animaux et sur l'homme, qui vont la mettre en vedette et lui donner toute sa valeur.

Vers la même époque, Laubry et Parvu apportent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (18 décembre 1908), trois observations, dont l'une vaut mieux qu'une série de cas positifs.

Dès ce moment, les observations se multiplient (Weinberg et Parvu, 19 décembre 1908 ; Weinberg et Boidin, 23 janvier 1909 ; Lejars et Parvu, 24 mars 1909 ; Walther, 31 mars 1909, etc.), et de nombreuses discussions

à la Société de Chirurgie de Paris montrent l'intérêt que l'on prend à la question.

Peu à peu, la technique se précise dans un exposé de Lejars et Parvu (*Société de Chirurgie*, 1909, p. 403), et surtout dans l'article fondamental de Weinberg (*Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1909, p. 472), qui expose ses deux procédés pour la recherche des anticorps.

A l'étranger, il faut citer les travaux de Bettencourt (1908-1909), Apphatie et Lorentz (1909), Barsony et Egan (1909), qui donnent des statistiques importantes. Tous, d'ailleurs, se déclarent partisans de cette méthode, qui leur a donné les meilleurs résultats.

En France, on étudie l'antigène et ses propriétés : Parvu découvre sa solubilité dans l'alcool et propose d'utiliser des extraits alcooliques (15 mai 1909) ; Weinberg préconise la poudre hydatique. On recherche aussi les propriétés des anticorps (Parvu et Laubry, 1^{er} mai 1909) ; Weinberg étudie spécialement leur longévité dans le sang après l'intervention qui supprime la cause de production, et cherche à en tirer des indications pour le diagnostic des récidives.

Mais on commence à mettre en doute les résultats de la méthode : le cas d'échinococcose publié par Chauffard avec une réaction négative (avril 1909) est bientôt suivi de beaucoup d'autres, et de nombreux auteurs cherchent à perfectionner la technique pour obtenir des résultats plus certains (Weinberg, Parvu, Rossello, Weinberg et Bromfenbrenner, Ferrannini, Bettencourt, etc). Les attaques deviennent plus graves avec Paiseau et Tixier (octobre 1909), qui publient une réaction positive chez un malade indemne d'échinococcose ; leur article déchaîne un

grand nombre de publications, étrangères surtout, où la réaction de Weinberg est représentée comme une réaction du genre plutôt que de l'espèce, car elle serait positive chez les porteurs de vers intestinaux (Kurt, Meyer, 1910 ; Brauer, 1911). Enfin, on trouve des résultats positifs chez des syphilitiques, des lépreux, des cancéreux, dans l'échinococcose alvéolaire.

Actuellement, c'est donc surtout la question de la spécificité qui est discutée, et Graetz (1910) prétend avoir saisi le mécanisme intime de la réaction en l'expliquant, en dehors de toute déviation humorale, par la présence de leucine et de tyrosine dans le liquide hydatique et dans le sang des porteurs de kyste.

Dans ces dernières années, à part une publication de Parvu (mars 1912) sur les relations de la réaction avec la suppuration des kystes, on ne trouve plus que des publications étrangères qui ont seulement la valeur de simples statistiques.

Il faut cependant citer la statistique récente de Ghedini (1913), qui, à cause de son importance (300 cas de kystes hydatiques), mérite qu'on la prenne en considération.

CHAPITRE II

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

D'après la loi de Bordet et Gengou, toute espèce étrangère, tout poison, c'est-à-dire tout *antigène* (microbe, cellule, toxine, globule rouge, etc.) qui pénètre dans un organisme, y provoque la formation d'un contre-poison, d'un *anticorps* (sérum antivenimeux, antitoxine, agglutinine, précipitine, globuline, hémolysine, etc.).

L'anticorps (ou *sensibilisatrice*, ou *ambocepteur*) a la propriété d'agir sur l'antigène qui lui correspond, à la façon d'un mordant sur une étoffe ; mais il ne possède ce pouvoir qu'en présence d'un autre élément : l'*alexine* ou *complément*, qui se fixe à son tour sur l'antigène ainsi préparé et sensibilisé, comme la teinture sur le tissu. Cette action, qui peut s'exercer *in vivo* et *in vitro*, aboutit à la neutralisation, à la destruction de l'antigène.

Cette loi générale explique que, lorsqu'on injecte à un animal *x* d'une espèce déterminée, des globules rouges d'une autre espèce *Y*, le sérum de *x* acquiert la propriété d'hémolyser les globules de l'espèce étrangère *Y*.

L'anticorps est une substance spécifique de l'antigène qui l'a fait naître ; il résiste à la chaleur jusqu'à la température de 65°. Par contre, le complément est un élément non spécifique et existe dans tous les sérums ; d'au-

tre part, il est détruit lorsqu'on chauffe à 56° le sérum qui le contient (*sérum inactivé*).

Si donc on met en présence un microbe A, un sérum de malade inactivé et le sérum d'un animal quelconque C, deux cas peuvent se présenter :

1° Ou bien le sérum du malade contient l'anticorps S spécifique de l'antigène A, et C va pouvoir être fixé ;

2° Ou bien le sérum du malade ne contient pas l'anticorps S spécifique de l'antigène A, et C va rester inoccupé.

On peut alors l'utiliser pour effectuer une deuxième expérience analogue, en ajoutant au mélange précédent un nouvel antigène A' et la sensibilisatrice S', spécifique de A', qui s'uniront grâce à la présence de C. Le résultat de cette deuxième expérience peut d'ailleurs être rendu appréciable à la vue si A' représente des globules rouges de l'espèce Y, et S' le sérum de l'animal x artificiellement dressé à les dissoudre, et préalablement inactivé.

Par conséquent :

Si, dans ces expériences, le premier système ne contient pas S, C resté libre vient rejoindre les deux éléments du deuxième système, et la combinaison se réalise : l'hémolyse se produit.

Si, au contraire, le premier système contient S, C est fixé, et le deuxième système incomplet ne peut former de combinaison : l'hémolyse n'a pas lieu.

C'est sur ce principe que Wassermann a édifié le séro-diagnostic de la syphilis, et Weinberg celui de l'échinococcose.

CHAPITRE III

LES ÉLÉMENTS DE LA RÉACTION

LEURS PROPRIÉTÉS. — LEUR PRÉPARATION

Le principe des séro-réactions rappelle, par sa simplicité, la clarté des propositions mathématiques, et cette théorie est peut-être ce que la biologie possède de plus ingénieux et de plus séduisant. Mais, dès qu'on a franchi ce seuil lumineux, on se trouve en pleines ténèbres.

Les éléments sur lesquels nous opérons nous sont complètement inconnus, et leurs combinaisons s'accomplissent dans une nuit profonde : nous les manions à tâtons, et probablement en partie dénaturés par le contact d'une infinité d'autres produits dont nous ne soupçonnons pas, non seulement la nature, mais même la présence. Aussi la préparation de ces éléments doit-elle être entourée de soins vigilants, si l'on veut éviter de grossières erreurs qui sont fatales sans certaines précautions.

Les produits nécessaires à la réaction sont les suivants :

Eau chlorurée ;

Antigène hydatique ;

Anticorps correspondant à cet antigène (sérum du malade) ;

Complément ;

Globules rouges de mouton (deuxième antigène) ;

Anticorps correspondant à ce deuxième antigène.

Il convient de les étudier un à un.

A. L'ANTIGÈNE HYDATIQUE

On se sert de l'antigène contenu dans les produits kystiques que détermine sur un organisme le développement de la forme larvaire du *Tænia Echinococcus*. Suivant les circonstances, on emploie cet antigène, soit à l'état naturel (liquide), soit à l'état d'extrait (liquide, membranes) ; dans ce dernier cas, on utilise certaines de ses propriétés qui permettent de l'isoler d'une façon relative, ou de le conserver.

I. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

Insolubilité dans l'eau. — L'antigène hydatique n'est pas soluble dans l'eau, qui donne avec lui une émulsion opaline.

Solubilité dans certains produits. — S'inspirant des travaux de Levaditi et Mutermilch (1), démontrant la solubilité de l'antigène cholérique dans l'alcool à 85°, Parvu (1909) a fait des recherches analogues sur l'antigène hydatique.

Pour étudier ses propriétés, il s'est servi de la réaction de fixation.

Après avoir ajouté 5 vol. d'alcool absolu à 1 vol. de liquide hydatique (10 cc.) et laissé séjourner ce mélange

(1) C. R. Soc. Biol., 1908, vol. LXIV, p. 406, 844, 1111, 1151.

à la glacière pendant vingt heures, il s'est débarrassé par centrifugation du précipité apparu. Le mélange fut ensuite filtré sur papier, puis évaporé dans le vide à 60°. Enfin, le résidu fut éprouvé, au point de vue de son activité, en présence de plusieurs sérums de malades échinococciques.

Les résultats montrèrent que ce dépôt contenait l'antigène hydatique : cet antigène est donc soluble dans l'alcool à 85°.

Urioste et Scaltritti (1911) ont confirmé ces résultats. Ils ont montré, de plus, la solubilité de l'antigène dans l'éther et le chloroforme.

Pouvoir filtrant. — L'antigène hydatique passe librement à travers les filtres ordinaires ; mais tous les filtres ne se comportent pas de cette façon. La bougie Chamberland en retient une grande quantité. Pour les filtres de collodion, les résultats sont différents suivant qu'on emploie des sacs chauffés ou des sacs non chauffés (Laubry et Parvu) ; si les filtres sont chauffés à 115° pendant vingt minutes sous 10 mm. de Hg, l'antigène franchit en partie le collodion, de sorte que la réaction peut être obtenue « aussi bien avec le résidu qu'avec le filtrat » ; au contraire, lorsqu'on filtre à travers des sacs non chauffés, la réaction s'obtient uniquement avec le résidu.

Ces conclusions, nous le verrons, ont une grande importance dans l'interprétation de certains cas où les résultats expérimentaux paraissent en désaccord avec les faits.

On admet, en tout cas, que, normalement, il filtre, à travers la paroi du kyste, une certaine quantité d'antigène qui pénètre dans le torrent circulatoire. Cette pénétra-

tion naturelle et pacifique, qui est la condition nécessaire pour qu'il se forme des anticorps dans le sang, n'est d'ailleurs pas une vue de l'esprit, et on a démontré que la paroi kystique peut laisser passer des substances de nature analogue : témoin le cas de Ghedini (1), qui trouva des anticorps typhiques dans le kyste hydatique d'un enfant atteint de dothiéntérie quatre mois auparavant.

Autres propriétés. — D'après Urioste et Scaltritti, la substance obtenue après dissolution dans l'éther et évaporation à sec est d'un aspect gras, huileux ; son odeur rappelle celle de la graisse en décomposition. Sa couleur est jaune foncé ; elle est solide à la température ordinaire, fusible aux températures élevées ; les grosses températures ne lui enlèvent d'ailleurs aucune de ses propriétés spécifiques, même lorsqu'elles atteignent 205°. Elle flambe comme les matières grasses, en répandant une odeur de suif brûlé. Enfin, elle est faiblement acide au papier tournesol.

Sa nature. — Le véritable antigène est-il représenté par cette matière grasse, ou n'en est-il qu'une partie ? Quelle est sa nature exacte ? Est-il constitué par des butyrates, comme Urioste et Scatritti en ont trouvé dans le résidu éthéré ?

Pour Graetz (1910), la partie active serait constituée par de la *leucine* et de la *tyrosine*, qui représenteraient les deux substances essentielles du liquide hydatique : il

(1) GHEDINI, Ricerche sul siero di sangue (*Gaz. de Ospedali et della Cliniche*, 1906).

aurait pu, en présence de l'antigène hydatique, obtenir la déviation du complément chez des lapins traités par des injections leucinées et tyrosinées. Cependant, Weinberg et Bromfenbrenner n'ont pu, avec des sérums riches en anticorps échinococciques, obtenir de déviation en substituant dans leurs expériences la leucine et la tyrosine à l'antigène hydatique habituel.

Meyer Kurt (1910), ayant essayé d'isoler la substance active, obtint plusieurs groupes de lipoides dont l'authenticité fut contrôlée par toutes les réactions habituelles ; des expériences qu'il fit avec chacun d'eux, il conclut que le succès de la réaction de Weinberg semble être lié au groupe des *lécithines* : celles-ci seraient très actives et agiraient sur un sérum échinococcique à des dilutions extrêmes (1 pour 2.500.000).

II. LES DIFFÉRENTES FORMES D'ANTIGÈNE

Liquide hydatique. — On admettait la nécessité d'employer le liquide hydatique d'origine humaine, lorsque Laubry et Parvu (décembre 1908) affirmèrent l'« identité de valeur absolue entre les liquides des kystes hydatiques, quelle que soit leur provenance ». Autrement dit, les résultats de la réaction sont les mêmes, qu'on emploie du liquide prélevé sur l'homme, le mouton ou le bœuf.

Déjà utilisé par Ghedini, le liquide est certainement la forme d'antigène qui a été le plus employée (Graetz, Kreuter, Putzu, Braunstein, Israël, de Sandro, etc.). Ce serait le meilleur produit pour de Gaetano, Thomsen et Magnusson, Sonntag ; pour d'autres, il aurait, au contraire, de gros inconvénients : Israël le juge inférieur aux

extraits ; Urioste et Scaltritti lui refusent toute valeur, à l'exception toutefois du liquide hydatique humain prélevé sur un autre individu que le propriétaire du sérum à examiner : « Les liquides hydatiques de l'animal ou de l'homme, disent-ils, ne possèdent pas tous la quantité d'antigène suffisante pour dévier le complément en présence d'anticorps spécifiques, et on s'expose, en les employant indistinctement, comme on le conseille, à obtenir des réactions négatives, là où l'emploi d'un bon antigène mettrait à l'abri de ces résultats. »

Barsony et Egan, Thomsen et Magnusson et d'autres auteurs ont fait des recherches sur la valeur respective des liquides de provenances diverses. Les résultats en sont des plus variables. Lequel faut-il donc choisir ?

Il semble bien que l'opinion émise par Laubry et Parvu, et que nous avons rapportée plus haut, ne soit pas tout à fait exacte, mais en ce sens qu'elle n'est pas assez radicale : les liquides de provenance animale seuls, nous verrons pourquoi, doivent être employés, et, parmi eux, de préférence, le liquide du mouton.

Pour l'obtenir, il suffit de le recueillir et de le distribuer aseptiquement en petits tubes. Malgré toutes les précautions, il est cependant difficile de le conserver pur de toute contamination : même gardé à la glacière, au bout de quelque temps, il regorge de microorganismes et ne peut être utilisé après quinze ou vingt jours. Afin d'éviter cet ennui, Weinberg a essayé la méthode employée en Allemagne pour conserver les sérums curatifs (quelques gouttes d'eau phéniquée), mais ce procédé, employé aussi par Barsony et Egan, et repris par Braunstein, n'a donné que de maigres résultats. Aussi Weinberg conseille plutôt

de faire deux lots de tubes : le premier est composé de tubes où on a fait le vide et qu'on ferme à la flamme ; le deuxième comprend des tubes simplement encapuchonnés. De cette façon, on lutte à la fois contre les aérobies et les anaérobies, et, avec un peu de chance, on peut avoir un lot utilisable.

Il faut savoir que les différents liquides de mouton contiennent des quantités très inégales d'antigène, et c'est en partie de ce fait que proviennent les divergences qui existent entre les résultats des auteurs (Barsony et Egan). Mais cette inégalité n'est qu'un petit défaut facilement annulé par un titrage soigneux.

En réalité, on ne peut faire aux liquides hydatiques que deux reproches : ils se contaminent facilement, et il est difficile de se les procurer au moment où on en a besoin.

Extraits alcooliques. — Aussi a-t-on essayé de trouver un moyen pratique pour conserver l'antigène. C'est Parvu qui, le premier, à la suite de ses expériences sur la solubilité de l'antigène hydatique dans l'alcool à 85°, a préparé un extrait alcoolique (1908).

Nous avons vu déjà la technique qui permet de l'obtenir, et nous n'y reviendrons pas.

Cet extrait a été employé par Kreuter, Israël, Meyer Kurt, Rossello, suivant les indications de son auteur.

On peut aussi associer à l'extrait ordinaire de Parvu l'extrait alcoolique de membranes, ce qui donnerait un antigène plus actif (Kreuter, Guiart et Garin).

Il faut signaler, cependant, que les extraits alcooliques ont des inconvénients sérieux, sur lesquels nous insistons plus tard avec quelques détails.

Extraits aqueux. — Après avoir fait durcir à l'alcool des membranes hydatiques desséchées à l'étuve, Rossello (1909) les réduit en poudre dans un mortier. Il met cette poudre en suspension pendant cinq heures dans de l'eau physiologique. L'antigène est représenté par le liquide qui surnage.

Cet antigène, employé par Kreuter, Israël, est chaudement recommandé par Hahn. Urioste et Scaltritti le jugent cependant inférieur au liquide hydatique, car l'antigène soluble dans l'alcool est en partie perdu dans ce mode de préparation ; d'ailleurs, ils font remarquer, ce qui est vrai, que les résultats de Rossello sont franchement mauvais.

Rist a préparé un extrait aqueux un peu différent de celui-ci. Une portion de poche est desséchée à 37°, broyée et mélangée à 40 cc. d'eau physiologique pour 1 gr. de poudre. On met le tout à la glacière pendant vingt-quatre heures et on centrifuge. Le liquide clair qui surnage sert d'antigène.

Il a des chances pour être plus actif que celui de Rossello, et, d'après l'auteur, les résultats en sont comparables à ceux du liquide hydatique.

Poudre hydatique (Weinberg, 1909). — Liquide hydatique desséché dans le vide ; résidu conservé à sec. Au moment de l'emploi, on fait dissoudre une petite quantité de cette poudre dans de l'eau distillée, et on obtient un liquide clair propre à servir d'antigène.

De Gaetano prétend que cette méthode donne des résultats peu précis ; elle aurait valu aussi à Urioste et Scaltritti de nombreuses erreurs.

Dépôt ou résidu alcoolique. — Préparé par Weinberg, qui a repris par l'eau physiologique le dépôt qu'on obtient par la centrifugation du liquide hydatique traité par l'alcool pour la préparation de l'extrait alcoolique de Parvu.

Extraits éthérés. — Urioste et Scaltritti ont donné de cette préparation une technique détaillée (1911).

On peut filtrer 1.500 à 2.000 cc. de liquide hydatique frais à travers une bougie Chamberland, qui retient l'antigène. Après avoir fait passer un courant d'air pour la dessécher, on traite la bougie par de l'éther (100 à 150 cc.), qui ensuite s'évapore en laissant un résidu gras. On reprend ce résidu par 0 gr. 50 à 1 gr. de chlorure de sodium anhydre et finement pulvérisé : il reste dans un état de poudre semi-pâteuse que l'on conserve dans un tube à essai approprié. Pour l'usage, on mélange cette poudre avec de l'eau distillée (0 gr. 09 par 10 cc., d'eau) ; on titre une fois pour toutes en présence d'un sérum normal, en employant la dose convenable.

Ou bien, on évapore jusqu'à dessiccation 1.000 à 1.500 cc. de liquide hydatique. On traite le résidu par l'éther (100 à 150 cc.), on décante, on évapore. Enfin, on reprend le résidu par le chlorure de sodium, comme précédemment.

Ou bien, enfin, on pulvérise des membranes hydatiques desséchées à l'étuve. On les traite par l'éther pendant un ou deux jours, et on reprend le résidu par le chlorure de sodium, comme ci-dessus.

Rist a proposé une préparation analogue. Il a mélangé avec de l'éther des membranes pulvérisées au broyeur Latapie (1 vol. de membranes pour 2 vol. d'éther) et il

a mis le tout pendant vingt-quatre heures à la glacière. Ayant décanté et évaporé l'éther, il a ajouté quelques gouttes d'eau physiologique et obtenu un extrait éthéré excellent.

A priori, ces extraits éthérés semblent plus recommandables que les extraits alcooliques, car, l'éther ne dissolvant pas toutes les substances que dissout l'alcool, l'antigène doit rester plus pur (Urioste et Scaltritti). D'ailleurs, Falcoiano, qui les a expérimentés un grand nombre de fois, les trouve aussi sûrs que le liquide hydatique.

III. VARIABILITÉ DES ANTIGÈNES

L'activité de ces produits est essentiellement changeante : elle est sujette à des sautes brusques et fréquentes ; et, d'autre part, certains n'atteignent que fort tard leur valeur définitive.

Il existe, en outre, des différences extrêmes dans la valeur des antigènes provenant des mêmes éléments d'un même kyste, mais obtenus par des méthodes différentes : les extraits éthérés, par exemple, sont beaucoup plus actifs que les extraits alcooliques.

Enfin, pour certains auteurs, les résultats peuvent varier suivant la partie du kyste qui a fourni l'antigène. Rossello a étudié à ce point de vue le liquide hydatique et l'extrait de membranes. Il admet que la différence d'activité peut s'expliquer de deux façons : ou bien il existe entre les deux antigènes une différence d'intensité, l'un étant moins capable que l'autre de se combiner avec les anticorps hydatiques (idées d'Ehrlich et Morgenroth) ; ou bien, le

liquide et la membrane sont de nature différente et sont capables de former des anticorps différents.

Il a pris trois séries de cobayes pour les sensibiliser avec des antigènes provenant du même kyste de mouton : la première avec du liquide hydatique ; la deuxième avec de l'extrait de membranes ; la troisième avec un antigène formé à parties égales de liquide hydatique et d'extrait de membranes. Il obtint avec le sérum de ces animaux des résultats assez tranchés : la première série fournit des anticorps fixés seulement par l'antigène liquide hydatique ; la deuxième, des anticorps fixés seulement par l'antigène extrait de membranes ; et la troisième, des anticorps fixés indifféremment et également par ces deux antigènes.

Il a tiré de ces expériences les conclusions suivantes :

1° Chez les malades, il est possible de déceler les anticorps hydatiques par ces deux sortes d'antigènes ;

2° Avec différents antigènes, on peut provoquer chez les animaux l'apparition d'anticorps spécifiques ;

3° Chacun d'eux est seulement spécifique de l'antigène qui l'a produit, et décelable seulement par lui ;

4° Donc, les deux antigènes produisent chacun pour leur part des anticorps différents ;

5° Comme, dans la majorité des cas, le sérum des malades donne des réactions positives avec les deux antigènes, il doit exister en eux deux sortes d'anticorps. Autrement dit, l'organisme produit deux sortes d'anticorps, déclenche deux réactions humorales : l'une est spécifique de l'intoxication par le liquide hydatique ; l'autre, spécifique de la résorption possible de produits que la membrane peut laisser échapper.

Il faudrait donc admettre l'existence de plusieurs antigènes ayant des propriétés différentes.

Pour les auteurs classiques, en particulier pour Rist, la pluralité des antigènes est une hérésie scientifique.

B. LES ANTICORPS HYDATIQUES

On recherche habituellement les anticorps dans le sérum des malades échinococciques.

On prélève le sang par ventouse scarifiée, piqure au doigt, ou mieux par ponction veineuse. On laisse coaguler pour obtenir le sérum qui, seul, est utile à l'expérience. Enfin, on chauffe ce sérum au bain-marie à 56° pendant une demi-heure, afin de détruire le complément et être certain de ne manier que la sensibilisatrice.

Il faudra, autant que possible, avoir prélevé le sang chez un malade à jeun, de façon à obtenir un sérum clair et limpide. Ce sérum sera utilisé de préférence frais.

La théorie classique veut que le sang d'un malade porteur de kyste contienne toujours des anticorps, et « l'organisme forme des anticorps hydatiques, pourvu qu'on lui donne l'occasion d'en fournir » (Laubry et Parvu) ; ce n'est qu'exceptionnellement qu'il en serait dépourvu.

On peut même, avec un bon antigène (Urioste et Scaltritti), établir une graduation parfaite de la quantité variable des anticorps qui circulent dans le sang des malades : on passe ainsi, chez les opérés, d'une réaction positive franche à une réaction positive faible, puis à une réaction négative.

I. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

Résistance au chauffage. — Weinberg et Bromfenbrenner ont conclu de leurs expériences que le chauffage fait perdre aux sérums échinococciques une partie de leurs anticorps. C'est ainsi que, si l'on chauffe un sérum :

Une demi-heure à 56°, ses anticorps diminuent dans la proportion de 2-3 ;

Une heure à 56°, ses anticorps diminuent dans la proportion de 4-10 ;

Une demi-heure à 60°, ses anticorps diminuent dans la proportion de 7-11 ;

Une heure à 60°, ses anticorps diminuent dans la proportion de 20-25 ;

Une demi-heure à 65°, ses anticorps diminuent dans la proportion de 70-100 ;

Une demi-heure à 70°, ses anticorps disparaissent totalement.

Il est donc certain que l'inactivation des sérums diminue leur teneur en anticorps ; cette opération préliminaire est cependant absolument obligatoire.

Pouvoir filtrant. — Par des expériences analogues à celles qu'il a faites sur l'antigène, Parvu a étudié le pouvoir filtrant des anticorps.

Après avoir remarqué que les anticorps ne passent pas à travers les sacs de collodion ordinaire, il a filtré des sérums sous une pression de 40 à 50 mm. de Hg, sur des sacs de collodion lavés et stérilisés, chauffés à 115°. Chacun des sérums à étudier était réparti en trois tubes conte-

nant respectivement des échantillons de sérum non filtré, de sérum filtré et de résidu. Chacun de ces échantillons a été ensuite éprouvé par la réaction du complément. Tous les sérums qui ont été soumis à ces expériences ont donné des résultats concordants, et chaque série de tubes a fourni une réaction positive, y compris celle des échantillons filtrés. On peut donc conclure et affirmer que « les substances qui se trouvent dans le sérum des malades atteints d'écinococcose, décelables par la méthode de fixation..... traversent les sacs en collodion ».

Certaines membranes de l'économie se comportent, vis-à-vis des anticorps, exactement comme les sacs de collodion : les uns, comme les sacs chauffés, les laissent passer facilement, exemple la plèvre dans certaines conditions. (Faisans, Parvu) ; les autres, au contraire, comme les sacs non chauffés, leur offrent une barrière infranchissable, exemple les méninges, certaines poches fibreuses et calcifiées (Parvu).

L'imperméabilité des méninges aux anticorps est un fait de première importance sur lequel nous aurons à revenir ; le même fait aurait, du reste, été observé avec les anticorps syphilitiques par Levaditi, Ravaut et Yamanouchi.

Les anticorps ne paraissent pas non plus traverser le placenta, comme le démontre un cas de Bonnaire, où la réaction fut plusieurs fois positive chez la mère (kyste hydatique du ligament large) et toujours négative chez le fœtus (Parvu et Laubry). Wassermann avait aussi déjà signalé que cet organe restait imperméable aux anticorps syphilitiques.

II. UNITÉ ET SPÉCIFICITÉ DES ANTICORPS

Nous avons vu que Rossello, à la suite d'expériences paraissant concluantes, admettait la pluralité des antigènes hydatiques, et partant celle des anticorps. Rist et les classiques repoussent cette théorie et admettent, contrairement à quelques auteurs (Meyer Kurt, etc.), leur *spécificité absolue*.

Au point de vue de leur nature, nous ne savons absolument rien. Nous avons déjà parlé de l'expérience de Graetz, qui accorde un rôle important à la *leucine* et à la *tyrosine* dans le jeu de la réaction du complément. Est-ce à dire que ces deux substances représentent la partie active des anticorps hydatiques ? Nous reviendrons sur cette question lorsque nous étudierons la spécificité de la réaction de Weinberg.

III. RAPPORTS DES ANTICORPS AVEC LA TOXICITÉ DU LIQUIDE HYDATIQUE

Il semblerait, au premier abord, que la formation des anticorps dût être proportionnelle, jusqu'à un certain point, à la toxicité du liquide contenu dans le kyste. Il n'en est rien. S'il existait, en effet, un rapport entre ces deux éléments, les accidents toxiques devraient être beaucoup plus fréquents qu'ils ne sont, puisque la présence d'anticorps est la règle (Rossello). D'autre part, les animaux sensibilisés ne présentent d'habitude aucun accident (Chauffard, Boidin et Fiessinger, Rossello).

Enfin, Laubry et Parvu ont bien montré cette indépendance à l'aide d'une expérience qui mérite d'être rappor-

tée. Ayant pris deux lots de cobayes, ils ont injecté au premier, à doses croissantes (3 à 10 cc.) un liquide hydatique inconnu, et au deuxième des doses analogues d'un liquide de toxicité connue. Les cobayes du deuxième lot ne tardèrent pas à mourir, tandis que ceux du premier pouvaient subir sans dommage trois nouvelles séries d'injections. Le liquide qui avait servi à les injecter était donc très peu toxique, et, cependant, le sérum de ces cobayes donna « une réaction de fixation des plus nettes ». On peut donc conclure qu'« il n'y a aucun rapport entre le degré de toxicité et la formation d'anticorps ».

Nous verrons d'ailleurs qu'il n'y a non plus aucun rapport entre la formation des anticorps et l'éosinophilie (Weinberg, Laubry et Parvu). Cette indépendance est confirmée par ce fait qu'après l'intervention, l'éosinophilie disparaît rapidement, alors que les anticorps peuvent être décelés pendant longtemps dans le sérum des opérés.

C. LE COMPLÉMENT

C'est un élément normal de tout sérum, mais c'est le sérum de cobaye qui possède le pouvoir complémentaire le plus constant.

Pour se procurer le complément nécessaire, on prélève du sang à des cobayes d'une façon quelconque ; on a soin de le défibriner à mesure en l'agitant avec une baguette de verre. On centrifuge et on obtient un sérum généralement clair, ce qui est une condition fort importante de succès. Certains emploient ce sérum sec ou congelé ; mais il est préférable de l'utiliser frais, dans les quelques heures

qui suivent, car il perd rapidement son pouvoir complémentaire.

Les sérums de cobaye n'ont pas tous des pouvoirs complémentaires équivalents : les gros cobayes possèdent un sérum beaucoup plus actif ; il y a, d'autre part, de grandes différences d'individu à individu. Un procédé facile pour obtenir un complément pratique consiste à prélever chaque fois du sang à plusieurs cobayes et à employer le complément fourni par le mélange de ces divers sérums : on obtient ainsi un *complément moyen* à peu près constant (Charlet).

D. LE SYSTÈME HÉMOLYTIQUE

Globules rouges de mouton. — On emploie des globules rouges de mouton frais et lavés.

On recueille aseptiquement du sang de mouton dans un flacon à large goulot contenant des perles de verre ; on agite pendant vingt minutes, la fibrine se dépose et on obtient un liquide rouge incoagulable où les hématies sont libres. On centrifuge, on aspire le sérum qu'on remplace par de l'eau physiologique, on agite et on centrifuge de nouveau. On renouvelle cette manœuvre trois ou quatre fois et on obtient des globules complètement débarrassés de leur sérum. On ramène enfin au volume primitif avec de l'eau physiologique.

Sérum hémolytique. — Pour obtenir le sérum hémolytique anti-mouton, on prépare à l'avance un lapin auquel on injecte une suspension de globules rouges frais, lavés suivant la méthode que nous venons d'indiquer, et

ramenée au volume primitif avec de l'eau physiologique.

La quantité à injecter est de 5 à 10 cc. ; les deux voies usitées sont la voie péritonéale et la voie veineuse (veine de l'oreille). Il vaut mieux commencer par des doses faibles (5 cc.), car il arrive fréquemment que des doses fortes font succomber rapidement le lapin en expérience. Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de faire trois à quatre injections au même animal, une tous les huit jours environ.

Il faudra ensuite saigner le lapin pour obtenir le sérum hémolytique qu'on n'aura plus qu'à inactiver.

CHAPITRE IV

TECHNIQUE

La réaction s'effectue dans une série de petits tubes à essai d'une contenance approximative de 4 centimètres cubes. On se sert, pour manier les liquides, de pipettes de 1 et 2 centimètres cubes graduées en dixièmes de millimètre cube, du type Levaditi.

Une étuve à 37 degrés est indispensable pour permettre les combinaisons.

Lorsqu'on dispose de tous les éléments nécessaires à l'expérience, il faut encore, avant de rechercher s'il existe des anticorps dans le sérum à examiner, connaître exactement les produits que l'on va utiliser. Parmi eux, certains représentent une valeur fixe, mais il faut les employer à bon escient. L'activité des autres varie d'une façon appréciable avec le temps : aussi doit-on, dans des expériences *préliminaires*, les titrer à chaque séance. Ce n'est qu'ensuite que l'on sera autorisé à pratiquer l'*expérience définitive*.

A. EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES

I. EMPLOI DES ÉLÉMENTS FIXES

Solution physiologique. — On l'emploie à 9 pour 1000. On la répartit dans les divers tubes de telle façon que,

dans chacun d'eux, le volume total du mélange, lorsqu'on y aura ajouté les autres éléments, dont l'un entre dans les différents tubes en quantités croissantes, soit égal à 3 centimètres cubes.

Globules rouges. — Après s'être assuré que les hématies n'hémolysent pas spontanément, on les emploie en suspension dans l'eau chlorurée dans la proportion de 1 pour 20. On introduit dans chaque tube 1 centimètre cube de cette dilution.

Bordet et Parker Gay (1) prétendent que cette méthode facilite la déviation du complément vers la deuxième sensibilisatrice aux dépens de la première, et ils préfèrent employer les globules rouges sous un volume aussi faible que possible : 1/10 de cc. par tube d'hématies lavées, diluées au 1/3 dans la solution chlorurée.

Qu'on emploie l'un ou l'autre procédé, les résultats de l'hémolyse peuvent être comparés, puisqu'on introduit dans chaque tube la même quantité d'hématies par le même volume de liquide.

II. VÉRIFICATION, TITRAGE ET EMPLOI DES ÉLÉMENTS VARIABLES

Il faut choisir un de ces éléments et titrer les autres par rapport à lui. On peut prendre, soit le complément de cobaye, soit le sérum hémolytique.

Supposons, et cela est peut-être plus simple, que nous partions du complément de cobaye.

(1) Bordet et Parker Gay, *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXII, n° 8, 25 août 1908, p. 633.

Emploi du complément de cobaye. — Le sérum frais de cobaye s'emploie généralement additionné d'eau chlorurée. La dilution varie avec les auteurs de $1/2$ à $1/4$ (Weinberg). La dose habituellement employée est $1/10$ de centimètre cube.

Il existe d'ailleurs un certain rapport entre le complément et le sérum hémolytique, et le défaut de l'un de ces éléments peut être compensé par un excès de l'autre (Noguchi), du moins dans certaines limites. Aussi, il vaut mieux employer le moins de complément possible, quitte à compenser cette perte par une plus grande quantité de sérum hémolytique, car une forte dose de complément pourrait satisfaire à la fois aux deux antigènes (Weinberg, Sabouraud et Vernes).

Titrage du sérum hémolytique. — Le sérum hémolytique préalablement inactivé conserve sa valeur pendant des mois. Mais il subit des variations incessantes, d'où la nécessité de le titrer très souvent.

Du reste, on obtient habituellement un sérum très actif qu'il est nécessaire de diluer fortement.

Le titrage a pour but de fixer la dose qui est nécessaire, en présence d'une dose fixe de complément, pour hémolyser, en vingt-cinq minutes d'étuve, 1 centimètre cube d'hématies à $1/20$ dilué dans 2 centimètres cubes d'eau chlorurée (1).

Vérification de l'antigène. — On est aussi le plus sou-

(1) Nous ne donnons pas, pour le titrage du sérum hémolytique, pas plus pour la vérification de l'antigène, les tableaux de titrages, dont on peut trouver des spécimens dans tous les livres classiques.

vent obligé de commencer par le diluer dans de fortes proportions.

C'est un produit probablement très complexe qui peut contenir des substances opposées au rôle qu'il doit remplir. Il faut donc vérifier s'il n'a pas des propriétés nuisibles à la réaction, et mesurer son activité de déviation du complément. A certaines doses, en effet, l'antigène peut fixer le complément sans aucune substance étrangère, sans sensibilisatrice. Il n'est donc utilisable dans la réaction qu'à la condition que l'on reste, dans l'expérience, au-dessous des doses qui produisent cette déviation.

Pour les connaître, il suffit de préparer une série de tubes d'eau chlorurée contenant à doses fixes des hématies, du sérum hémolytique et du complément de cobaye en présence de quantités croissantes d'antigène. A 37°, l'hémolyse doit se produire en vingt-cinq minutes si le complément reste libre ; elle est retardée ou empêchée dès que la dose d'antigène devient trop forte. Le dernier tube où l'hémolyse se produit marque la limite au-dessus de laquelle l'antigène devient inutilisable.

Il faut savoir, en outre, qu'une suspension chlorurée d'hématies doit rester intacte après trois heures à 37 degrés en face d'une dose normale d'antigène (Sabouraud et Vernes).

On aura, du reste, toutes les facilités pour essayer son antigène lorsqu'on se trouvera en présence d'un sérum échinococcique, ce qui est nécessaire pour le juger définitivement.

Enfin, on devra faire des titrages fréquents.

B. L'EXPÉRIENCE DÉFINITIVE

Elle peut être conduite de plusieurs façons. Parmi les divers procédés qui ont été préconisés, les uns sont classiques, les autres sont moins employés : nous les décrirons rapidement.

I. PROCÉDÉS CLASSIQUES

Weinberg et Parvu donnèrent d'abord (décembre 1908) une technique analogue à celle de la réaction de Wassermann, c'est-à-dire un procédé basé sur des *quantités croissantes d'antigène*. Puis Weinberg indiqua, quelques mois plus tard (juin 1909), une nouvelle méthode appuyée sur des quantités fixes d'antigène et des *doses croissantes du sérum* à examiner.

Procédé des doses croissantes d'antigène. — La réaction comprend deux phases, dont la deuxième est une simple réaction colorée qui montre ce qu'a été la première.

Première phase. — On mélange en milieu chloruré de l'antigène hydatique, préalablement titré, à des doses croissantes, du sérum frais de cobaye en quantité convenable, et le sérum inactivé du malade. Les tubes soigneusement agités sont placés dans une étuve à 37° pendant une heure, afin, s'il y a lieu, de permettre au complément de se fixer.

Deuxième phase. — On ajoute au mélange le système hémolytique dont la constitution nous est connue. « Il est très important, pour la bonne conduite de l'expérience, de sensibiliser les globules rouges d'avance ; on sensibilise

d'emblée toute la quantité de globules rouges nécessaire à la dilution de tous les tubes. L'expérience marche plus vite et donne des résultats plus comparables lorsque la sensibilisation a eu le temps de se fixer d'une façon égale sur tous les globules rouges » (Weinberg).

Après agitation des tubes, le tout est pacé à l'étuve pendant vingt-cinq minutes, après lesquelles on lit les résultats.

Le tableau ci-dessous indique la marche de l'expérience :

Tubes	Eau salée cc.	Antigène cc.	Sérum du malade cc.	Complément cc.	Sérum hémolytique cc.	Globules rouges à 5 p. 100 cc.	Résultats
1	1,5	0,1	0,2	0,1	0,1	1	Pas d'hémolyse
2	1,4	0,2	0,2	0,1	0,1	1	—
3	1,3	0,3	0,2	0,1	0,1	1	—
4	1,6	0	0,2	0,1	0,1	1	Hémolyse complète
5	1,7	0,1	0	0,1	0,1	1	—
6	1,6	0,2	0	0,1	0,1	1	—
7	1,5	0,3	0	0,1	0,1	1	—
8	1,8	0	0	0,1	0,1	1	—
9	2	0	0	0	0,1	1	Pas d'hémolyse

Les tubes 1, 2, 3 fournissent les résultats ; les autres servent de témoins et garantissent la bonne marche de l'expérience. Les tubes 4, 5, 6, 7, 8, doivent toujours hémolyser. Ils montrent : le tube 4 (qui ne contient pas d'antigène) que le sérum ne renferme pas de sub-

stances empêchantes de l'hémolyse ; les tubes 5, 6, 7 (qui ne contiennent pas de sérum) que l'antigène employé aux doses indiquées ne possède pas un pouvoir anticomplémentaire, et, par conséquent, que la déviation qui s'est produite dans les tubes 1, 2, 3 est bien due à une sensibilisatrice spéciale ; le tube 8 (qui ne contient ni antigène ni sérum) que le sérum hémolytique fonctionne bien lorsqu'il a été réactivé.

Le tube 9 ne doit pas hémolyser : il ne contient que de l'eau chlorurée et du sérum hémolytique et montre que ce sérum est bien inactivé.

A partir du tube 9, on ajoute autant de séries de quatre tubes qu'il y a de sérums à examiner, en suivant la même technique que pour les quatre premiers. Le tube 4 de chacune de ces séries doit naturellement toujours hémolyser.

Procédé des doses croissantes de sérum. — Weinberg a modifié cette technique de façon à la rendre plus sensible, dans le cas où les anticorps existent en quantité minime dans le sang des porteurs de kyste, en employant, avec des doses fixes d'antigène, des doses croissantes du sérum à examiner.

Après titrage du complément et vérification de l'action de l'antigène et du sérum humain sur le complément, on dirige l'expérience de la façon suivante :

Numéro des tubes	Eau eupigolois, q. cc.	Sérum inactivé du m. a. cc.	Liquide hydatique cc.	Complément cc.	Globules rouges sensibilisés cc.	Résultats
1	1,3	0,2	0,4	0,1	1	Pas d'hémolyse
2	1,2	0,3	0,4	0,1	1	—
3	1,1	0,4	0,4	0,1	1	—
4	1,0	0,5	0,4	0,1	1	—
5	1,3	0,2	0,4	0,1	1	Hémolyse
6	1,2	0,3	0,4	0,1	1	—
7	1,1	0,4	0,4	0,1	1	—
8	1,0	0,5	0,4	0,1	1	—

II. AUTRES PROCÉDÉS

Procédé de l'école de Maragliano. — Voici un procédé que ses auteurs (Sivori, Corradi et Caffarena) ont employé concurremment avec la méthode de Weinberg et qui leur a donné des résultats équivalents. Il semble cependant, d'après leur exposé, plus compliqué et moins sûr que les méthodes classiques.

Dans une *épreuve préliminaire*, on recherche l'*unité complémentaire nécessaire* en présence de divers éléments : la solution physiologique, le sérum à examiner, un sérum témoin et l'antigène liquide hydatique. L'*unité fondamentale* est fournie par la solution physiologique, les *unités secondaires* par les diverses substances qui participent à la réaction.

On prend ensuite *deux tubes pour l'épreuve définitive.*

Dans le premier tube, on met :

Sérum du malade à examiner, $3/10$ de cc.

Liquide hydatique, $4/10$ de cc.

Complément obtenu de la façon suivante : on ajoute la somme des valeurs de l'unité de complément secondaire du sérum malade et de l'unité de complément secondaire du liquide hydatique ; de cette somme on retranche la valeur de l'unité de complément fondamentale ; la différence ainsi obtenue représente la quantité d'alexine qu'on doit mettre dans le tube à essai : c'est ce qu'on appelle l'unité de complément définitive.

Dans le deuxième tube, on met :

Un sérum témoin, $3/10$ de cc. ;

Liquide hydatique, $4/10$ de cc. ;

Complément (pour le calcul de cette unité de complément définitive, on suit le même procédé que ci-dessus).

Enfin, il y a *trois tubes de contrôle.* On met :

Dans le premier :

Sérum malade, $3/10$ de cc. ;

Complément (l'unité secondaire de complément correspondant).

Dans le deuxième :

Sérum témoin, $3 \frac{1}{10}$ de cc. ;

Complément (l'unité secondaire de complément correspondant).

Dans le troisième :

Liquide hydatique, $4/10$ de cc. ;

Complément (l'unité secondaire de complément correspondant).

Procédés rapides. — Sur le conseil de Levaditi, Parvu a appliqué à l'échinococcose (mai 1909) la méthode recommandée par Bauer pour la séro-réaction de la syphilis.

Weinberg décrit aussi un procédé analogue qui lui a été inspiré par le travail de Margarete Stern (1).

Cette méthode consiste à utiliser comme complément le complément normal du sérum humain qu'on emploie alors sans l'inactiver. Après s'être assuré que le sérum humain à éprouver contient suffisamment de complément pour dissoudre les globules rouges de mouton sensibilisés (Weinberg) et fixé la dilution à employer pour chaque sérum, on pratique l'expérience définitive.

C'est un procédé commode, car il joint à l'avantage d'être rapide celui de supprimer le complément de cobaye et de ne demander qu'une quantité peu considérable de sang. Pour Bauer, il serait plus sensible que les méthodes habituelles, car le chauffage atténue le pouvoir de déviation des sérums. Cependant, on a le droit d'avoir des doutes sur les résultats qui suivent l'emploi d'un complément dont on ne connaît pas l'activité, et, d'après Weinberg, on ne peut s'y fier complètement ; aussi, dans les cas où la conclusion est négative, il est plus prudent de refaire la réaction par le procédé classique.

Procédé de Noguchi. — Après les travaux de Bauer (1908) et ceux, presque contemporains, de Tschernoguboff et de Hecht, qui ont eu pour but la simplification de la réaction de Wassermann, on a cherché à appliquer des procédés analogues au diagnostic du kyste hydatique.

(1) Margarete Stern, *Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*, 1909, p. 422.

Bettencourt, qui fut un des premiers, après Ghedini, à employer avec succès la réaction de Bordet-Gengou, apporta à la méthode une petite modification technique qui a permis de faire le diagnostic biologique dans un cas de kyste suppuré. Il avait simplement employé, au lieu du système hémolytique antimouton ordinaire, un système hémolytique antihumain, c'est-à-dire constitué par des globules rouges d'homme et un sérum hémolytique lapin-homme.

Weinberg et Bromfenbrenner ont repris cette technique, puis Chauffard et Vincent.

Procédé de Ferrannini. — Le produit le plus délicat et le plus long à obtenir est le sérum hémolytique. Aussi Ferrannini a-t-il cherché à le remplacer par une hémolysine naturelle en s'adressant au sérum d'anguille, dont les propriétés sont bien connues. Comme globules rouges, il se sert des globules rouges du lapin.

Il tient sa méthode pour plus sensible que celles qui ont été publiées. Cependant, il apporte trop peu de cas pour qu'on puisse juger son procédé, ce qu'il avoue lui-même de très bonne grâce.

C. LECTURE DES RÉSULTATS

Le regard va d'emblée vers les tubes témoins qui doivent tous avoir fonctionné. On examine ensuite les autres tubes.

La réaction est positive si l'hémolyse est nulle dans les tubes 1, 2, 3 ; elle est douteuse (pratiquement négative) s'il y a hémolyse totale dans le tube 1, partielle dans le

tube 2 et nulle dans le tube 3 ; elle est négative si l'hémolyse est totale dans les trois tubes ; enfin, on admet qu'elle est positive lorsqu'il y a hémolyse dans le premier tube, à condition que les autres n'aient pas du tout hémolysé.

On pourra s'aider avantageusement des méthodes calorimétriques recommandées par Jeanselme et Vernes. Certains auteurs recommandent de ne lire les résultats qu'après centrifugation ; mais il faut tenir compte du laquage de certains sangs qui pourraient alors tromper l'observateur. D'autres conseillent même de laisser reposer les tubes pendant vingt-quatre heures, afin de permettre aux globules de se déposer : ils ne tiennent aucun compte de certaines hémolyses secondaires fréquentes qui peuvent fausser complètement les résultats.

Quelles que soient les préférences de chacun, l'expérimentateur sera d'autant mieux à l'abri de l'erreur qu'il aura une plus grande habitude de ces lectures et que son œil plus éduqué sera plus capable de mettre des différences dans la gamme infinie des teintes qui séparent l'absence d'hémolyse de l'hémolyse complète.

D. NOTRE TECHNIQUE

Nous avons tenu à employer une technique calquée sur la technique classique.

Antigènes. — Comme antigènes, nous avons employé trois produits préparés de façons différentes, afin de pouvoir contrôler nos résultats les uns par les autres. Tous

ont été essayés et vérifiés à plusieurs reprises, à l'aide de sérums de malades échinococciques ; de plus, ils étaient titrés tous les huit jours, au point de vue de leur pouvoir anticomplémentaire.

L'antigène n° 1 était représenté par du liquide hydatique stérile conservé dans des tubes aseptiques hermétiquement bouchés.

L'antigène n° 2 avait été préparé suivant les indications de Weinberg : évaporation dans le vide de liquide hydatique aseptique, reprise de la poudre par l'eau distillée au fur et à mesure des besoins.

L'antigène n° 3 fut obtenu après traitement éthéré par un procédé analogue à celui d'Urioste et Scaltritti, mais avec quelques variantes qui nous ont paru le rendre plus pratique.

Nous avons fait dessécher le liquide, les vésicules et les membranes d'un kyste hydatique de mouton d'une contenance de 200 centimètres cubes. Le résidu a été pulvérisé au mortier, puis soumis pendant deux jours à l'action de 50 cc. d'éther sulfurique. L'éther, décanté et complété pour 50 centimètres cubes, a été enfin réparti en quantités égales dans cinquante tubes à essai qui, après évaporation, ont été soigneusement bouchés. Au moment de l'emploi, il ne reste qu'à reprendre le dépôt gras ainsi obtenu au fond du tube par un volume connu d'eau distillée pour avoir un antigène qu'il suffit de titrer une fois pour toutes. Il est préférable d'employer l'eau distillée très chaude, car on réalise ainsi une émulsion plus facile. Au bout d'un certain temps, le dépôt s'est desséché et adhère quelque peu aux parois du verre : dans ce cas, la dilution sera facilitée si on a pris la précaution, la veille de l'expé-

rience, de dissoudre à nouveau ce dépôt adhérent dans un peu d'éther qu'on laissera évaporer.

Complément. — Nous avons employé, dilué à 1/2, le mélange frais de plusieurs sérums de cobayes, de façon à obtenir un complément moyen, d'activité à peu près constante.

Système hémolytique. — Nous nous sommes servi d'hématies de moutons à 4 ou 5 pour 100, suivant la densité globulaire souvent variable du sang.

Notre sérum hémolytique, préparé suivant les préceptes classiques, a été titré très fréquemment.

Le procédé, enfin, que nous avons employé, est un de ceux qui ont été éprouvés et approuvés par la majorité des auteurs. Nous avons le choix entre deux méthodes : celle des doses croissantes d'antigène et celle des doses croissantes de sérum.

Comme nous voulions faire des réactions multiples avec plusieurs antigènes, et comme nous tenions, en outre, à confronter les résultats de la réaction de Weinberg avec ceux de la réaction de Wassermann, il nous fallait une méthode qui nous permît à la fois une économie de sérum et un terme de comparaison. Pour ces raisons, nous avons surtout employé le procédé des doses croissantes d'antigène.

E. NOS RÉSULTATS

Voici maintenant les résultats que nous avons obtenus. Nous désignons par la lettre H, accompagnée d'un indice,

N ^o d'ordre	Malades	Salle d'hospitalisation	Diagnostic	Réaction de Weinberg			Réact. de Wassermann (1)
				Antigène n ^o 1	Antigène n ^o 2	Antigène n ^o 3	
1	L.	Perron.	Cancer.	H ³ H ² H ² H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
2	A.	Ste-Elisabeth.	?	H ³ H ² H ² H ³			H ³ H ² H ² H ³
3	P.	St-Jean.	Tumeur.	H ³ H ³ H ³ H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
4	D. Marie.	Ste-Marie.	Ectasie aortique.	H ³ H ³ H ² H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
5	C.	Ste-Elisabeth.	?	H ³ H ² H ² H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
6	K. Marie.	Ste-Claire.	Iritis.			H ² H ² H ² H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
7	X.	Non hospitalisé.	Pas de kyste.		H ³ H ³ H ² H ³		H ² H ² H ² H ³
8	X.	Non hospitalisé.	Pas de kyste.		H ³ H ³ H ³ H ³		H ² H ² H ² H ³
9	P.	St-Philippe.	Abcès du foie.	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
10	D. Gaspard.	A. Bonnet.	Leucémie.	H ² H ² H ² H ³		H ² H ² H ² H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
11	C.	Hôpital St-Pothin.	Lèpre.	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	
12	M. Paul.	Charité.	Diphthérie.	H ³ H ³ H ³ H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
13	M.	St-Jean.	Pas de kyste.	H ² H ² H ² H ³			H ² H ² H ² H ³
14	L. Alfred.	H. Sabran.	Ethylisme.	H ³ H ³ H ² H ³			H ² H ² H ² H ³
15	T. Claude.	Croix-Rousse.	Monophtépie.	H ³ H ³ H ² H ³			H ² H ² H ² H ³
16	M.	Hôpital St-Pothin.	Pas de kyste.	H ³ H ³ H ² H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
17	X.	Perron.	Néoplasme.	H ³ H ³ H ² H ³			H ² H ² H ² H ³
18	D. Marius.	St-Maurice.	Ténia.	H ² H ² H ² H ³	H ³ H ² H ² H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	
19	M.	Maternité.	Grossesse de 8 mois.	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	
20	N. Etienne.	St-Maurice.	Anémie.	H ³ H ³ H ² H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	
21	F.	St-Maurice.	Leucémie.	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	
22	M. Louise.	Croix-Rousse.	Insuffisance aortique		H ³ H ³ H ³ H ³		H ³ H ³ H ³ H ³
23	C. Claude.	Ste-Elisabeth.	Ramollissement.	H ³ H ³ H ³ H ³			H ³ H ³ H ³ H ³
24	X.	Non hospitalisé.	Epilepsie.		H ³ H ³ H ³ H ³		H ³ H ³ H ³ H ³
25	T. Marie.	Ste-Marie.	Troubles psychiques	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
26	E. Emile.	St-Maurice.	Diabète.	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³
27	M. Benoit.	Ste-Elisabeth.	Pneumonie.	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³
28	F. Jean.	St-Sacerdos.	Rhumatisme.	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
29	G. Julie.	Carnot.	Goutte exophtalm.	H ³ H ³ H ² H ³	H ³ H ³ H ² H ³	H ³ H ³ H ² H ³	H ³ H ³ H ² H ³
30	B. Marie.	Ste-Marie.	Gomme syphilitique		H ² H ² H ² H ³		H ² H ² H ² H ³
31	B.	Asile de Bron.	Paralysie générale.	H ² H ² H ² H ³			H ² H ² H ² H ³
32	B. Antonin.	St-Bruno.	Néphrite chronique.	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³	H ³ H ³ H ³ H ³
33	M. Bartholomé.	Ste-Elisabeth.	Méningite.	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³	H ² H ² H ² H ³

l'état de l'hémolyse dans chacun des quatre tubes de chaque réaction, le quatrième H représentant le tube témoin.

Nous désignons par H^0 l'absence complète d'hémolyse, par H^3 l'hémolyse totale, et par H^1 et H^2 les états intermédiaires entre ces deux extrêmes. Il est évident que seuls H^0 et H^3 ont une valeur absolue, H^1 et H^2 représentent des valeurs relatives et un peu arbitraires.

CHAPITRE V

LES CAUSES D'ERREUR

Les causes d'erreur sont extrêmement nombreuses : il y en a pour ainsi dire à chaque pas et dans la préparation des éléments, et dans la pratique même de la réaction.

Nous ne dirons rien de celles qui dépendent de *fautes matérielles* qu'il est facile d'éviter par un peu d'attention. Nous taisons aussi celles qui ressortissent à la *contingence de certains éléments* (complément, antigène, sérum hémolytique) et que des titrages fréquents et minutieux suffisent à conjurer.

Parmi les autres, il en est qui sont *d'ordre personnel* : elles sont corrigées dans une certaine mesure par l'habileté et l'habitude de l'expérimentateur; il en est enfin qui sont plus intéressantes à étudier : les unes, *d'ordre général*, qui s'attachent à la pratique de toute séro-réaction, les autres, *d'un ordre plus particulier* et qui se rapportent directement à l'échinococcose.

A. CAUSES D'ERREUR D'ORDRE GÉNÉRAL

Deux facteurs doivent surtout être envisagés : la qualité du sérum et la lecture des résultats.

Qualité du sérum. — Les sérums à éprouver doivent être employés de préférence à l'état frais. Tout au plus pourra-t-on encore les utiliser après vingt-quatre heures s'ils ont été conservés à la glacière ; sinon, on s'exposerait à avoir des déviations déterminées par d'autres causes que la présence d'anticorps spécifiques.

Le sang doit être prélevé à jeun : les sangs retirés après les repas donnent, en effet, des sérums troubles et lactescents, contenant des substances étrangères capables d'empêcher l'hémolyse.

Il est d'autres causes qui peuvent aussi donner aux sérums un pouvoir empêchant : certaines infections intercurrentes, en particulier les maladies fébriles ; son emploi à doses trop élevées, etc. Bien plus, quelques malades possèdent des sérums qui fixent spontanément le complément, par exemple certains ictériques chroniques (Chauffard, Oettinger). Par contre, d'autres sérums ont le pouvoir de favoriser l'hémolyse, soit spontanément (Weinberg, Troisier, Hamel, Chauffard, Delbet, Lion, Reclus), soit au cours d'une infection intercurrente.

Lorsque le sérum possède un pouvoir empêchant, l'erreur peut être évitée par la lecture du tube témoin qui n'a pas hémolysé ; lorsqu'il contient des substances favorisant l'hémolyse, on conçoit qu'il est plus difficile de s'y soustraire.

Lecture des résultats. — La lecture soigneuse des résultats garde cependant une importance de premier ordre. Tous les tubes témoins doivent avoir fonctionné suivant leurs rôles, et on ne doit admettre un résultat comme positif que si la réaction est absolument typique. Nous

avons suffisamment insisté sur ces points pour n'avoir pas à y revenir ici.

Cependant, il est deux faits sur lesquels nous désirons appeler l'attention.

Le premier, c'est qu'il existe des sérums qui renferment des anticorps spécifiques empêchant l'hémolyse dans les trois premiers tubes et qui, pour d'autres raisons (existence de substances empêchantes diverses) entravent aussi, en partie ou en totalité, l'hémolyse dans le tube témoin. Ce serait donc une erreur grossière que de rapporter l'absence d'hémolyse dans tous les tubes à une cause unique (existence de substances empêchantes ou d'anticorps spécifiques) : la cause est unique dans le tube témoin, mais, dans les trois premiers tubes, elle peut être double : et les substances antihémolytiques sont un rideau qui nous cache la scène et nous empêche de voir ce qui s'y passe.

Le deuxième, c'est que l'absence d'hémolyse dans le tube témoin peut exister sans qu'on lui trouve une explication plausible. Nous avons, en effet, remarqué que le temps qui sépare la confection du tube témoin de sa mise à l'étuve peut avoir une influence sérieuse sur la marche de l'hémolyse, et nous avons vu à plusieurs reprises des échantillons de sérums apparemment normaux, confiés à l'étuve après trois quarts d'heure ou une heure d'attente, empêcher complètement l'hémolyse, alors que d'autres échantillons de ces mêmes sérums ne la retardaient nullement, lorsqu'ils étaient traités suivant la technique habituelle. Il faut donc tenir compte de ces faits et mettre les tubes à l'étuve le plus tôt possible après leur remplissage.

B. CAUSES D'ERREUR D'ORDRE SPÉCIAL

Nous diviserons leur étude en deux parties : les *erreurs négatives*, c'est-à-dire les cas où la réaction manque chez un sujet porteur de kyste hydatique ; et les *erreurs positives*, c'est-à-dire les cas dans lesquels, par suite de circonstances diverses que nous aurons à préciser, la réaction est positive chez un sujet qui n'héberge aucune larve de *Ténia échinocoque*.

Nous dirons dès maintenant que la plus grande partie de ces erreurs est due au choix de l'antigène : *a priori*, elles sont donc possibles à éviter. A ce propos, deux questions peuvent être posées.

Tout d'abord, doit-on condamner un antigène qui cause des erreurs négatives ? La réponse est difficile. Il est certain d'une part, que la provenance d'un antigène doit être prise en considération : Barsony et Egan déclarent que les résultats de la réaction pratiquée chez un porteur de kyste peuvent être différents suivant qu'on emploie le liquide de tel ou tel animal. Il est sûr aussi que la forme de l'antigène a une grosse importance au même point de vue. Mais chaque antigène a été tour à tour prôné, critiqué, rejeté, et chaque auteur, après une expérimentation qu'il juge suffisante, s'arrête finalement à tel d'entre eux à l'exclusion de tout autre. Ce qu'il faut savoir, c'est que leur supériorité respective varie avec les cas : il faut donc être assez éclectique pour mettre plusieurs antigènes en présence d'un même sérum.

Faut-il, par contre, rejeter un antigène qui cause des erreurs positives ? Ici, la réponse est simple, et nous ver-

rons qu'il est certains produits qui ont donné assez d'erreurs en des mains différentes pour qu'on soit autorisé à les repousser comme très suspects.

I. ERREURS NÉGATIVES

La réaction peut être négative, chez un porteur de kyste, dans deux circonstances bien différentes :

1° Ou bien le kyste a subi dans sa constitution anatomique une transformation telle que la réaction peut logiquement manquer ;

2° Ou bien le kyste est absolument sain, et la réaction négative demande à être expliquée.

Kystes transformés. — Nous désignons sous ce nom les kystes morts, dégénérés, ou suppurés.

Tous les auteurs, ou presque, déclarent que, dans ces conditions, la réaction peut être négative (Rossello, Putzu, Braunstein, etc.). Ces conclusions paraissent d'ailleurs logiques, la mort du kyste entraînant l'épuisement de l'antigène dans le sang, et, par suite, la disparition des anticorps qui suivent l'antigène « comme l'ombre suit le corps ».

Cependant, Weinberg prétend que la réaction ne subit, de ce fait, aucune modification (malades de Villemin, Guinard, Récamier). Parvu soutient aussi que, dans ce cas, la réaction conserve toute sa valeur, et Scatchevsky déclare que la mort ou la suppuration des kystes n'apportent aucune modification au contenu du sang en substances spécifiques. Franke cite aussi un cas de kyste hydatique suppuré du poumon qui donna un résultat

positif très net. Et même, pour Parvu, loin d'entraver la production des anticorps, ces transformations tendraient plutôt à les favoriser (cinq cas) : la réaction serait plus constante, et serait encore positive si on dilue le sérum à examiner dans deux, trois, quatre et même cinq fois son volume d'eau physiologique. Il explique ce fait paradoxal en faisant remarquer que la poche lésée ne joue plus son rôle de filtre et que l'antigène peut passer plus librement dans la circulation.

Il n'est pas douteux qu'on peut avoir des réactions positives dans les cas de kystes transformés, et tout dépend probablement du moment où se fait la recherche des anticorps : il en est probablement de ces résultats comme de ceux qui suivent les interventions sur les kystes, et nous reviendrons en détail sur ce point.

Kystes sains. — On a signalé souvent la coïncidence des réactions négatives avec l'existence de kystes affirmés par l'opération ou l'autopsie.

Chauffard et Vincent (mars 1910) en ont apporté la première observation. Il s'agissait d'un homme porteur d'un kyste hydatique du foie ; à deux reprises, la réaction avait été négative, bien qu'elle eût été effectuée avec divers antigènes et suivant plusieurs procédés. Or, on fit à ce malade une ponction exploratrice, et immédiatement apparut une triple réaction toxique jusque-là absente : fièvre, éosinophilie, présence d'anticorps hydatiques dans le sérum.

Quelques mois plus tard, les mêmes auteurs publiaient un cas analogue : l'affection évoluait depuis trois ans et la réaction avait été négative à deux reprises. Onze jours après l'opération, elle était des plus nettes.

Depuis, on a rapporté de nombreuses observations de ce genre. Weinberg en cite deux exemples qui ont la valeur de véritables expériences : un malade de Lenglet et un de Delbet, tous les deux porteurs de kystes du foie volumineux. Bazy rapporte aussi un cas de kyste du foie avec réaction négative. Eckenstein connaît des cas semblables, mais les juge exceptionnels. Enfin, Kurt Meyer, Hertz, Puttoni, Desmarest, Rouget, Piéri et, tout récemment, Weil et Pruvost, citent des observations analogues.

Pour certains auteurs (Meyer, Puntini, Eckenstein, Durand), ces résultats seraient dus à des fautes de technique, mais ce n'est pas là, pour les classiques, l'explication véritable. Weinberg, qui a inspiré la thèse de Durand, fait deux hypothèses pour expliquer ces entrées en scène tardives des anticorps hydatiques :

1° Existence de substances empêchantes qui disparaissent après l'opération ;

2° Résorption massive du liquide hydatique pendant l'opération, et élaboration de nouveaux anticorps.

Mais rien n'est moins démontré que l'existence des substances empêchantes dont parle Weinberg ; aussi la deuxième hypothèse paraît-elle plus scientifique et plus satisfaisante que la première. Il y aurait absence d'anticorps par défaut d'antigène dans le sang (Parvu, Meyer, Israël, Graetz), phénomène qui réalise ce que Chauffard a appelé la « toxicité hydatique enclose ». Cette théorie a reçu d'ailleurs une preuve définitive dans les expériences entreprises sur l'antigène par Laubry et Parvu (nov. 1910).

A la suite de leurs travaux sur le pouvoir filtrant de

l'antigène, ces auteurs avaient déjà conclu que l'antigène ne traverse pas les sacs de collodion non chauffés. Pourquoi donc ne pas admettre que, dans des circonstances déterminées, la membrane du kyste puisse se comporter comme ces sacs, et s'opposer à la filtration du liquide, comme d'ailleurs s'y refusent certaines membranes de l'économie ? Ces conditions, encore mal connues, pourraient être des conditions d'épaisseur, de vitalité de la paroi, des transformations fibreuses, des réactions plus ou moins grandes au voisinage du kyste. Dans le cas de Laubry et Parvu, la paroi « présentait une structure particulière, absolument lisse, sans traces de vésicules, sans crochets, donnant à la palpation une sensation de dureté bien différente de la sensation gélatineuse classique. Au microscope, elle offrait une structure exclusivement conjonctive, dense et serrée ».

Laubry et Parvu ont étudié, dans une nouvelle série d'expériences, le liquide hydatique provenant du kyste de ce malade. Ils l'ont tout d'abord éprouvé comme antigène dans une série de réactions : les résultats furent tout à fait discordants, alors qu'ils étaient nettement positifs lorsqu'on employait un autre antigène, ce qui laisse supposer que le liquide en expérience contenait une quantité insuffisante ou une quantité trop diluée de substances actives. Puis ils l'ont essayé, après l'avoir filtré à travers des sacs de collodion : après filtrage à travers des sacs chauffés, le résidu ni le filtrat ne donnaient de réaction ; après filtrage à travers des sacs non chauffés, le résidu seul donnait un résultat positif.

Les conclusions étaient faciles à tirer : certains kystes hydatiques, du fait de leur évolution, ne sont pas capa-

bles de donner la réaction de fixation. Cette hypothèse déjà émise par Rist, Kindberg et Parvu (avril 1910) peut se trouver réalisée dans plusieurs circonstances : « enkystement précoce et unique, absence de vésicules filles, production exagérée de liquide, en un mot transformation en un volumineux kyste séreux uniloculaire, d'une part épuisant la faculté de production de l'antigène, d'autre part diluant l'antigène déjà produit et qui, d'après nos expériences, n'en persiste pas moins. » (Laubry et Parvu.)

Et, dès lors, il est établi que deux obstacles peuvent s'opposer à la production d'anticorps :

1° Le liquide, par sa pauvreté en antigène ;

2° La paroi, par son état anatomique.

Le deuxième paraît plus sérieux que le premier, car une simple ponction, qui permet l'arrivée en petite quantité du liquide hydatique dans le sang, transforme une réaction négative en réaction positive.

Mais les deux causes peuvent parfois s'associer, comme dans le cas signalé par Laubry et Parvu.

Ces erreurs sont-elles évitables par des procédés plus précis ? — Théoriquement, l'emploi de doses plus fortes de sérums augmenterait les chances de réussite, mais nous avons vu les inconvénients sérieux qui peuvent en résulter.

Nous savons que le chauffage des sérums leur fait perdre une partie de leurs anticorps. Aussi Weinberg, pour essayer d'obtenir plus de précision, avait appliqué à l'échinococcose le procédé que Stern employait pour la réaction de Wassermann : 1 fois sur 10 sérums de malades échinococciques, cette méthode lui donna une réaction

positive alors que le procédé ordinaire avait été suivi d'un résultat négatif.

Bettencourt, dans un cas de kyste suppuré où les méthodes habituelles étaient restées insuffisantes, obtint la déviation du complément avec son sérum hémolytique lapin-homme.

Le procédé de Noguchi donna un succès inespéré à Weinberg et Bromfenbrenner chez un ancien opéré de kyste du mésentère.

Enfin, la méthode de Ferranini serait, d'après son auteur, d'une sensibilité plus grande que les méthodes habituelles.

Toutes ces variantes techniques peuvent rendre des services, mais il n'en reste pas moins certain que, dans bien des cas, la quantité d'anticorps sera trop faible pour que nos moyens d'investigation actuels puissent les mettre en évidence.

II. ERREURS POSITIVES

A cette question se rattache directement celle de la spécificité de la réaction de Weinberg.

Nous ne tenons pas pour le moment à entrer dans la discussion de ce sujet que nous étudierons plus loin. Nous voulons simplement signaler les résultats positifs qui ont été obtenus en dehors de l'Echinococcose.

Nous les diviserons en deux catégories :

1° Ceux qui sont nettement dus à la technique, et plus exactement aux éléments qu'on emploie, et, en particulier, au plus important d'entre eux, à l'antigène qu'on a choisi ;

2° Ceux qu'on a rapportés au malade qui a fourni le

sérum, à son état de santé antérieur ou actuel ; et, dans cette catégorie, nous classerons à part les anciens opérés de kyste hydatique.

1° Erreurs rapportées à la forme de l'antigène.

Liquides d'origine humaine. — Très employés, et même seuls employés autrefois, ils ont cédé le pas aux liquides de provenance animale. Ils donnent cependant d'excellents résultats (Durand), mais ils peuvent aussi fixer le complément en l'absence d'anticorps hydatiques : c'est ce qui résulte d'expériences faites avec les liquides provenant des malades de Demoulin et de Delbet, et des travaux de nombreux auteurs : Weinberg, Putzu, Eckenstein, Durand, Dobrotin, etc. Aussi son emploi a-t-il entraîné un grand nombre d'interventions inutiles, témoin le malade opéré par Quénu dont le cas est relaté par Lejars et Parvu.

L'erreur est facile à éviter si on prend la précaution de faire plusieurs réactions de contrôle avec des sérums normaux. Mais le plus simple est encore de proscrire cet antigène trop zélé.

Extraits alcooliques. — Ces préparations avaient été accueillies avec une grande faveur, car elles permettaient d'avoir un antigène stable et susceptible d'être conservé à longue échéance. Cependant, à peine connu, il était fortement critiqué et bientôt rejeté par la plupart des auteurs.

Brauer, Israël, Vas signalèrent tout d'abord des résultats positifs avec des sérums de syphilitiques et de lépreux

Puis un cas précis fut publié par Paiseau et Tixier (1909). Il s'agissait d'un malade opéré pour un kyste hydatique présumé et qui présentait une tuberculose péritonéale. Avec différents antigènes, Weinberg avait obtenu les résultats suivants :

Antigène *liquide hydatique* = réaction —

Antigène *dépôt alcoolique* = réaction —

Antigène *extrait alcoolique* = réaction +

Weinberg répéta cette expérience sur des sujets porteurs de kyste et sur des sujets normaux : il obtint toujours des résultats contradictoires.

D'autre part, Paiseau et Tixier firent quelques expériences en employant des antigènes divers, mais préparés avec le même liquide hydatique : ils obtinrent les résultats suivants :

	Antigène <i>liquide hydatique</i>	Antigène <i>extrait alcoolique</i>	Antigène <i>résidu alcoolique</i>
Kyste hydatique n° I.	+	—	—
Kyste hydatique n° II.	+	—	+
Cas personnel . . .	—	—	—
Témoin n° I . . .	—	+	—
Témoin n° II . . .	—	—	—

L'extrait alcoolique donne donc des résultats contradictoires, négatifs dans les cas avérés, positifs avec des sérums normaux.

Depuis, les observations se sont multipliées : on a obtenu des résultats positifs chez des syphilitiques (Israël, Henius, Busson, etc.) et Sonntag dit que la force de déviation des sérums syphilitiques en face de l'extrait alcoolique de membranes hydatiques et en face de l'extrait de

foie est à peu près parallèle ; — chez des lépreux (Israël, Brauer, etc.) ; mais on a toujours rapporté ces erreurs à la forme de l'antigène utilisé.

A quoi sont dues ces erreurs ?

Certainement pas à la cause invoquée par Urioste et Scaltritti qui reprochent à l'antigène de Parvu d'être hypertonique et d'empêcher, de ce fait, l'hémolyse des globules de mouton, car de cela il n'est aucunement question pour les antigènes alcooliques.

Kreuter incrimine les substances lipoides dissoutes par l'alcool et qui peuvent agir sur d'autres lipoides non spécifiques contenus dans le sang des syphilitiques et des lépreux, si bien que l'idéal serait d'obtenir des antigènes dépourvus de lipoides étrangers.

Weinberg se demande si l'alcool n'extrait pas du liquide hydatique, à côté de l'antigène spécifique, une ou plusieurs substances empêchant l'hémolyse.

Il nous semble bien que c'est dans ces hypothèses qu'il faut chercher une explication rationnelle.

Si, en effet, l'on regarde ce qui se passe dans le domaine du Wassermann où les antigènes alcooliques sont habituellement employés, on constate que le nombre est assez considérable des résultats positifs obtenus en dehors de la syphilis, et que ces résultats sont à peu près parallèles, que l'on emploie l'extrait alcoolique de foie syphilitique ou l'extrait alcoolique de foie normal.

Nous savons, d'autre part, que l'alcool dissout une grande quantité de substances diverses, et que l'éther lui est de beaucoup inférieur à ce point de vue particulier. Or, les travaux d'Urioste et Scaltritti ont montré, en ce qui regarde l'Echinococcose, que les extraits éthérés de

liquide ou de membranes donnent beaucoup moins d'erreurs positives que les extraits alcooliques.

Il semble donc bien que, si les extraits alcooliques sont mauvais, c'est parce que l'alcool dissout, à côté de l'antigène hydatique, d'autres substances, lipoïdes ou autres, qui entravent l'hémolyse des globules de mouton.

Si l'on emploie les extraits alcooliques, il faudra donc prendre quelques précautions. Brauer conseille de les essayer sur au moins vingt sérums sains et vingt sérums spécifiques, ou bien de faire une contre-épreuve avec l'antigène syphilitique. Israël recommande d'employer simultanément comme antigènes l'extrait aqueux, l'extrait alcoolique et le liquide hydatique, et de ne s'abstenir en aucun cas de la contre-épreuve pratiquée avec l'antigène syphilitique et d'un contrôle portant sur des sérums syphilitiques.

Il est beaucoup plus prudent, à notre avis, de renoncer complètement à l'emploi des extraits alcooliques, ce qui, d'ailleurs, n'empêche pas d'écouter les sages conseils d'Israël dont on se trouvera toujours bien.

L'antigène à employer. — A quel antigène faut-il donc s'adresser pour pratiquer la réaction ?

Nous rejetons tout d'abord sans restriction aucune tout antigène alcoolique et les liquides hydatiques d'origine humaine pour les raisons que nous avons exposées.

Restent les liquides d'origine animale. Parmi eux, le plus sûr paraît être le liquide hydatique de mouton (Weinberg, Eckenstein, Durand). A l'état naturel, il constitue la forme idéale de l'antigène, mais nous connaissons les inconvénients que les liquides hydatiques pré-

sentent au point de vue pratique. Aussi, ce sera une bonne précaution que d'avoir toujours sous la main des préparations stables telles que la poudre hydatique recommandée par Weinberg, ou l'extrait éthéré d'Urioste et Scaltritti.

Nous n'avons, du reste, jamais observé de différences appréciables dans les résultats fournis par l'emploi simultané de ces trois formes d'antigène.

Nous ajouterons enfin que l'extrait éthéré préparé et employé comme nous l'avons dit contient des substances provenant à la fois du liquide et des membranes kystiques : si l'on admet l'hypothèse de la pluralité des antigènes (Rossello), cette méthode présente le gros avantage de les introduire tous dans la réaction et, par conséquent, de pouvoir donner des résultats plus exacts.

2° Erreurs rapportées au malade.

Anciens porteurs de kyste. — Il était intéressant de rechercher si les malades débarrassés de leur kyste par l'intervention chirurgicale conservent dans le sang des anticorps hydatiques.

Les travaux publiés sur cette question montrent que la réaction peut rester positive chez des individus guéris et non réinfestés ; quelquefois peu de temps : trois semaines (Weinberg et Parvu, 1908) ; d'autres fois très longtemps : jusqu'à plus de six ans (Weinberg) ; le plus souvent plusieurs mois (Walther, Villemin, Legueu, Guinard, Lejars, Launay, Apphatie et Lorentz, Routier, de Gaetano, Braunstein, Scatchevsky, Jianu, Vas, Matsch, etc.).

Il est certain que la persistance des anticorps varie beaucoup avec les sujets, et, d'après une statistique donnée

par Weinberg, portant sur 25 anciens porteurs de kyste, la réaction a été trouvée :

16 fois positive nette (après 15 jours, 3 semaines, 2 mois, 4 mois, 5 mois, 7 mois, 7 mois $1/2$, 9 mois, 15 mois, 22 mois, 2 ans 4 mois, 5 ans, 6 ans 3 mois) ;

3 fois négative (5 mois, 11 mois, 21 mois) ;

2 fois positive faible (11 jours, 10 mois).

Laubry et Parvu estiment, au contraire, que le plus souvent la réaction s'affaiblit rapidement et devient absolument négative après six mois : ils ne l'ont jamais vu persister plus longtemps. Ils expliquent les résultats de Weinberg par des doses trop considérables de sérum et d'antigène.

Ces faits jettent un jour nouveau sur la question des kystes morts ou suppurés, et l'on s'explique pourquoi les résultats des auteurs à ce sujet sont aussi divergents. Il faut comparer la mort ou la suppuration d'un kyste, au point de vue de ses conséquences biologiques, à son ablation chirurgicale, et, d'une façon générale, la réaction sera positive ou négative suivant qu'il y aura plus ou moins longtemps que le kyste aura succombé.

Cependant, dans l'ablation chirurgicale intervient un élément qui doit jouer un rôle important dans la persistance des anticorps, nous voulons parler de la technique opératoire qui a été suivie (Weinberg) : si le chirurgien a enlevé le kyste en totalité, sans l'ouvrir, la réaction devient rapidement négative ; si, au contraire, il y a eu effraction de la poche, la réaction est plus nette dès les jours suivants, et persiste plus longtemps après l'opération. Cependant, Demoulin cite le cas d'un volumineux kyste de la masse sacro-lombaire « qu'il ne put extirper

complètement en raison de son adhérence aux faisceaux musculaires éparpillés autour de lui », et qui donna assez rapidement une réaction négative. D'autre part, les anticorps peuvent persister longtemps avec une opération absolument complète (Scatchevsky). Ces faits démontrent que nous connaissons en réalité très mal les conditions qui influent sur leur longévité.

Malades absolument indemnes d'échinococcose. — HELMINTHIASES. — Les premiers auteurs qui ont signalé ces erreurs dans les helminthiases sont Barsony et Egan (1909). Il s'agissait du sérum d'un sujet porteur d'un *Tænia mediocanellata* dont la réaction était faiblement positive.

Quelques mois plus tard, Kurt Meyer, à la suite d'une série d'expériences, concluait que les anticorps sont spécifiques non de l'espèce, mais du genre. C'est ainsi que le sérum d'un individu vermineux réagit en présence de l'extrait hydatique, et que le sérum d'un échinococcique dévie le complément en présence d'un extrait de vers plats.

Kreuter rapporte aussi un cas où il eut une absence complète d'hémolyse en mettant un sérum échinococcique en présence d'un antigène vermineux. Hahn est si certain de ces analogies, après l'étude de nombreux cas de ce genre, qu'il conseille, lorsqu'on n'a pas d'autre antigène à sa disposition, de pratiquer la réaction de Weinberg avec un antigène constitué par de l'extrait aqueux de *Tænia saginata*.

ECHINOCOCCOSE ALVÉOLAIRE. — Après ces faits, on s'attend à trouver la réaction positive dans une affection si

voisine de la maladie hydatique qu'on les a confondues toutes deux pendant longtemps, et qui est causée par le *Tænia echinococcus alveolaris*. « Certains auteurs soutiennent encore l'identité de cette affection avec le kyste hydatique. En effet, en faisant ingérer une tumeur alvéolaire à un chien, on développe chez ce dernier des Ténias qu'on ne peut différencier du *Tænia echinococcus*. Toutefois, en faisant ingérer les œufs au mouton, on reproduit toujours la tumeur alvéolaire. En raison de la distribution géographique de la maladie, on est aussi amené à penser qu'il s'agit bien d'un parasite spécifique, très voisin du précédent. » (Guiart.) (1)

Après Dobrotin (1910) qui signala le premier un cas d'Echinococcose alvéolaire avec réaction de Weinberg positive, Mollard et Favre (1911) (2) publièrent une observation semblable.

TUMEURS DIVERSES. — Enfin, on a signalé des erreurs dans un cas de tumeur du rein chez un enfant (Weill, Mouriquand et Gardère), et dans un cancer de l'estomac propagé au foie (Lesieur, Kocher et Aigrot) (3).

(1) J. Guiart, *Précis de Parasitologie*, 1910, p. 352.

(2) Mollard et Favre, Echinococcose alvéolaire (*Lyon Médical*, 1911, vol. II, n° 48, p. 1174).

(3) Dans ces trois derniers cas (Mollard, Weill, Lesieur), la réaction avait été pratiquée au Laboratoire de Parasitologie.

CHAPITRE VI

LA VALEUR DE LA RÉACTION DE WEINBERG

A. SA VALEUR RELATIVE.

PARALLÈLE AVEC LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTIC

La gravité du kyste hydatique et la difficulté de son diagnostic expliquent la vogue qu'ont connue les diverses méthodes qui se sont successivement proposé de le découvrir : exploration clinique, radioscopie, ponction, éosinophilie, précipito-réaction et autres procédés biologiques.

Nous allons rapidement passer en revue les avantages de ces différentes méthodes et essayer de les mettre en parallèle avec la réaction de Weinberg.

I. LES MÉTHODES CLINIQUES

Parmi les signes classiques du kyste hydatique, il en est peu qui peuvent donner une certitude au clinicien, et, à la vérité, il n'en est qu'un qui soit pathognomonique, c'est le frémissement hydatique dont la présence est exceptionnelle.

Aussi nous avons trouvé dans les observations que nous avons parcourues plusieurs cas où les résultats de la réaction de Weinberg, confirmés plus tard par l'opération ou l'autopsie, étaient en contradiction absolue avec

les données de la clinique. Nous signalerons seulement les deux malades de Lejars qui sont typiques à ce point de vue. Chez le premier, on trouvait un syndrome apparemment très net de kyste hydatique du foie ; la réaction du complément était négative, mais les signes semblaient si peu douteux qu'on intervint cependant : on tomba sur des lésions syphilitiques du foie. Chez l'autre malade, les caractères de la tumeur, l'état général, la présence d'urticaire avaient imposé à plusieurs médecins le diagnostic d'un kyste hydatique du foie qui fut démenti par l'intervention : la réaction de Weinberg avait été négative, « infirmant seule avec raison et en dépit de toutes les apparences contraires, le diagnostic de kyste hydatique » (Laubry et Parvu).

II. LA RADIOSCOPIE

Les rayons X ont été depuis longtemps appliqués à la recherche des kystes, et c'est surtout au niveau du poumon qu'ils ont donné des résultats ; mais le foie n'est pas resté étranger à leurs investigations.

Poumons. — Bécère (1902) avait fixé la technique précise de cet examen et Lemaire, dans sa thèse (Paris, 1903), affirme que la radioscopie permet un diagnostic précoce, alors que le kyste n'est pas plus gros qu'une noisette et ne donne encore aucun symptôme ; elle indique s'il est ouvert ou fermé, précise le siège, le nombre, le volume des poches.

Lorsque le kyste est fermé, il se présente à l'écran comme un disque sombre à limites régulières ; son contour « est aussi régulier et aussi précis que s'il avait été

tracé au compas » (Béclère). Vidé, c'est un « anneau à centre clair » (*id.*). Enfin, on peut, à la lumière de l'écran, dépister les complications : pleurésie, congestion, sclérose périphérique, ce qui est d'une grande importance au point de vue opératoire.

La radioscopie a évidemment permis nombre de fois d'affirmer le diagnostic de kyste hydatique du poumon, car, dans les cas typiques, l'image ne ressemble à aucune autre lésion : c'est elle seule, par exemple, qui a permis d'affirmer le diagnostic dans le cas d'Albertin et Barjon (1), mais il faut ajouter que la réaction de Weinberg n'avait pas été pratiquée.

Cependant, cette méthode n'est pas infaillible : elle peut laisser échapper un kyste qui existe, ou affirmer un kyste qui est absent.

Lorsque le kyste est vide, il s'en faut que l'image soit caractéristique, et là, les résultats sont souvent « irréguliers et peu significatifs » (Tuffier et Martin) (2). On a signalé, en outre, des kystes transparents (Tuffier). De plus, certaines images de kystes ne sont nullement limitées, soit qu'il y ait autour d'eux un certain degré de réaction locale (cas de Desmarest où l'image donnait plutôt l'impression d'une pleurésie de la grande cavité) (3), soit que le kyste, trop volumineux, n'ait pas la résistance suffisante pour s'opposer à la pression périphérique (cas

(1) Albertin et Barjon, Kyste hydatique double du poumon droit. Pneumotomie. Guérison (*Lyon Chirurgical*, t. III, n° 2, 1^{er} février 1910, p. 149).

(2) Tuffier et Martin, Kystes hydatiques du poumon (*Revue de Chirurgie*, 1910, t. XLI, n° 1, p. 1-20; n° 2, p. 201-226).

(3) Desmarest, Contribution à l'étude du kyste hydatique du poumon (*Presse Médicale*, 1^{er} juin 1912, p. 474).

de Rouget) (1). D'ailleurs, ce fait est très connu, et Escudero (2) cite nombre de malades présentant des ombres diffuses sans caractères tranchés.

Dans le cas de Behrenroth (3), on avait admis un kyste et il s'agissait d'une tuberculose pulmonaire, comme le démontra l'évolution. Rist rapporte aussi un cas où la radioscopie appuyée sur l'éosinophilie avait fait croire à un kyste du poumon : la réaction de Weinberg avait été négative, et il s'agissait, en réalité, d'un lymphosarcome du médiastin.

Foie. — Bécère (4) et Desternes (5) citent de nombreux exemples où le diagnostic a été fait par les rayons X.

Après un examen radioscopique, trois alternatives peuvent se présenter (Desternes) :

1° Il permet d'éliminer le kyste hydatique en posant le diagnostic exact ;

2° Il oriente vers deux ou trois affections, parmi lesquelles le kyste hydatique, sans pouvoir, à lui seul, assurer le diagnostic ;

3° Il aboutit au diagnostic ferme de kyste hydatique ;

Mais il faut savoir que la deuxième alternative est la plus fréquente, car, particulièrement au niveau du foie,

(1) Rouget, Kyste hydatique du poumon (*Soc. méd. Hôp. Paris*, t. XXIX, n° 19, 5 juin 1913, p. 1105).

(2) Escudero, *Kyste hydatique du poumon*, Steinheil, Paris, 1912.

(3) Behrenroth, Radiographie d'échinocoque du poumon (*VIII^e Congrès de la Société allemande de Radiologie*, Berlin, avril 1912).

(4) Bécère, *le Radiodiagnostic dans les affections du foie* (thèse de Paris, 1909-1910).

(5) Desternes, *L'Exploration radiologique du foie et le diagnostic du kyste hydatique* (*Journ. Méd. français*, décembre 1910, p. 538).

« la radioscopie nous donne des images qui ne sont que des ombres portées : leur opacité, leur siège, leurs rapports, leur mobilité, leur forme, tels sont les éléments sur lesquels se base notre interprétation, mais elles ne nous renseignent pas elles-mêmes sur la nature des lésions ».

Les images les plus nettes sont naturellement formées par les kystes de la face convexe. Ceux de la face inférieure peuvent être visibles avec certaines précautions (insufflation de l'estomac). Mais lorsque le kyste est intra-hépatique, une zone plus ou moins grande de foie apparaît bien, à un examen minutieux, de teinte plus sombre que le reste de l'organe, mais cette différence est difficile à percevoir.

Ajoutons que, lorsque le kyste siège ailleurs que dans les régions normalement transparentes aux rayons X (poumon, région sous-diaphragmatique droite, région sous-hépathique gauche), la radioscopie devient une méthode tout à fait inutile.

En face d'elle, la réaction de Weinberg conserve donc toute sa valeur.

III LA PONCTION

Il y a encore peu de temps, on considérait la ponction comme indispensable pour affirmer un kyste hydatique. Cependant, la ponction exploratrice a deux inconvénients avec lesquels il faut compter : elle est infidèle et dangereuse.

Elle est infidèle pour deux raisons :

1° Elle ne précise pas toujours le diagnostic : la ponction peut être blanche parce que le kyste est trop petit,

l'aiguille trop courte ou trop fine (on tombe sur des vésicules flétries). Il faut signaler à ce propos le cas de Desmarest (1902) dans lequel on fit plusieurs ponctions sans résultat ; le malade de Lereboullet, Desmarest et Vaucher (1913) avait aussi été ponctionné plusieurs fois sans succès par un médecin.

2° Ou bien le liquide n'est pas caractéristique, exemple le cas de Rauzier et Roger où le liquide retiré était louche et ne renfermait pas de crochets.

Elle est dangereuse. Souvent, en effet, la ponction a été l'origine d'accidents alarmants : lipothymies, sueurs froides, tachycardie, faiblesse du pouls, expectoration sanglante. La mort a pu même survenir par vomique asphyxiante, œdème aigu, hémorragies.

Pasquier, dans sa thèse (1899) donne 12 morts sur 36 ponctions, ce qui fait une proportion considérable et peut-être exagérée (Tuffier et Martin). Mais si des accidents graves ne se produisent pas, la ponction est toujours une amorce à la suppuration ou à l'inoculation hydatique du trajet.

Aussi est-elle déconseillée par la plupart des auteurs (Tuffier et Martin, Guimbellot, Castaigne et Gouraud, etc.). Si, il y a quelques années, on pouvait encore dire : « Le kyste hydatique est une affection assez grave pour que, du moment que l'on dispose contre lui d'une thérapeutique réellement efficace, on ne puisse reculer devant les risques exceptionnels de la ponction exploratrice nécessaire » (Bergé), nous verrons que, maintenant que nous possédons un moyen inoffensif et au moins aussi sûr pour découvrir l'Echinococcose, la ponction « est un moyen de diagnostic à rejeter absolument ».

IV. L'ÉOSINOPHILIE

Les éosinophiles existent à l'état normal dans le sang, et souvent en proportion élevée. Aussi a-t-on l'habitude de ne considérer comme pathologiques que les éosinophilies dont le taux dépasse 4 %.

Tout le monde sait que l'abondance des éosinophiles n'est pas caractéristique de l'Echinococcose, car elle se rencontre dans une multitude d'affections et elle est loin d'être constante chez les individus porteurs de kyste hydatique.

L'éosinophilie dans l'Echinococcose. — Bien étudiée par Sabrazès (1899) au Congrès de Lille, Achard, Tuffier et Milian, elle serait constante pour certains auteurs (Rosello : 39 fois sur 39 malades) et atteindrait souvent des taux formidables : jusqu'à 74,5 % (Wagner) (1) chez un soldat porteur d'un kyste hydatique du foie à évolution thoracique. On trouve habituellement entre 7 % et 20 % (Memmi, Achard et Clerc, Dargein et Tribondeau, Achard et Lauby, Audibert, Dieulafoy, Dreyfus, etc.). Mais le taux est souvent beaucoup moins élevé. Marlois (1), qui a réuni 60 cas dans sa thèse, l'a trouvé 20 fois au-dessus de 10 %, 20 fois au-dessus de 4 %, et 20 fois entre 3 % et 4 %.

Enfin, on a vu l'éosinophilie manquer complètement : Weil, Gouraud, Widal et Froin, Raybaud, Estèves ont trouvé souvent 1 à 2 %. D'après une statistique récente de

(1) Wagner, Contribution à l'étude de la leucocytose éosinophilique dans les manifestations échinococciques (*Centralbl. f. inner. med.*, février 1908, p. 129-144).

(1) Marlois, *l'Eosinophilie dans le kyste hydatique du foie* (thèse de Lille, 1908).

Weinberg (1), on trouverait presque dans la moitié des cas des chiffres variant entre 0 et 3 %, et, sur le grand nombre d'observations publiées, on en trouverait seulement 6/4 avec un taux supérieur à 4 %. Enfin, Duvé, dans sa statistique de 17 cas, trouve l'éosinophilie 3 fois médiocre et 5 fois nulle. Du reste, les expérimentateurs ont confirmé ce fait et ont vu l'éosinophilie manquer souvent après les inoculations de liquide hydatique aux animaux (Widal, Achard, Weil).

L'éosinophilie peut, d'ailleurs, subir des variations considérables chez le même individu. Quelles que soient les idées que l'on ait sur l'origine première des éosinophiles, qu'ils proviennent de la paroi kystique comme le soutient Duvé, ou de la moelle osseuse sous l'influence de l'intoxication hydatique (Wagner), il semble bien qu'une rupture de la poche du kyste soit nécessaire à son apparition (Wagner) (2). C'est ainsi que le malade de Wagner cité plus haut présentait 3,5 % d'éosinophiles avant, et 74,5 % après la rupture de son kyste ; le malade de Sabrazès et Muratet, qui présentait un kyste du rein, passa aussi de 2 à 9 % après la rupture dans les voies urinaires.

Par ses variations, l'éosinophilie pourrait aussi refléter l'état anatomique du kyste : elle diminuerait avec certaines transformations, et finirait par disparaître avec sa suppuration, sa mort ou sa dégénérescence (Rossello (3), Audibert, Sabrazès et Cauvin).

(1) Gilbert et Weinberg, *Traité du sang*, 1913, t. I.

(2) Wagner, Sur l'éosinophilie dans les kystes hydatiques des organes internes (*Roussky Vrach*, 1908, 12 janvier, n° 2, p. 37-41).

(3) Rossello, L'Eosinophilie produite par l'échinocoque (*Gaz. degli Ospedali*, 14 janvier 1908).

Elle peut diminuer aussi à l'occasion d'une affection intercurrente (Limasset, Sabrazès, etc.) comme la pneumonie, la blennorrhagie, etc.

Une des caractéristiques les plus intéressantes de l'éosinophilie, c'est qu'« elle disparaît presque instantanément après l'opération » (Chauffard) ou l'évacuation complète. Boidin et Chauffard l'ont vue tomber en cinq heures de 38 à 1 % ; Wilhelm et Delval, de 60 à 1 % ; Dévé, Welsch et Barling, Weinberg signalent des cas semblables. Cette chute, qui est définitive, est la règle dans les kystes complètement évacués : sinon, l'éosinophilie remonte bientôt. Témoin le cas de Chauffard : l'opération avait fait tomber les éosinophiles de 6,25 à 0,25 % ; quelque temps après, le kyste était revenu à ses dimensions primitives, et l'éosinophilie remontée à 4 %.

Cette disparition de l'éosinophilie après l'intervention est évidemment due à la suppression des substances toxiques ; quant au caractère brusque de cette chute, il pourrait s'expliquer par la résorption de liquide hydatique qui provoque une éosinophilie locale aiguë, laquelle, s'alimentant aux dépens de l'éosinophilie sanguine, amène l'appauvrissement momentané du sang circulant en éosinophiles (1).

L'éosinophilie en dehors de l'Echinococcose. — Il faut savoir tout d'abord qu'il existe des éosinophilies physiologiques. Chez les enfants, on a trouvé jusqu'à 8 % (Audiert) ; on trouve aussi une augmentation dans la gros-

(1) Weinberg et Seguin, Recherches biologiques sur l'éosinophilie (*Ann. Inst. Pasteur*, mai 1914, p. 470).

sesse (Rouslacroix et Benoit), les suites de couches, la menstruation.

En pathologie, il est fréquent de rencontrer l'éosinophilie.

Dans les maladies vermineuses, et en particulier les helminthiases intestinales, elle est souvent considérable et atteint 20 pour 100 : on a même proposé de faire le diagnostic d'ankylostomiasse uniquement par l'examen du sang (Boycott).

Parmi les maladies à protozoaires, citons la dysenterie amibienne, où les éosinophiles sont souvent très nombreux.

Les affections cutanées sont aussi à signaler, et plus particulièrement la dermatite herpétiforme, le pemphigus et les dermatoses bulleuses.

Citons enfin certaines affections des voies respiratoires comme l'asthme, l'emphysème ; la plupart des maladies infectieuses, au moment de la convalescence ; certaines maladies du sang ; les intoxications diverses, etc., etc.

Nous mettons à part les tumeurs de toute nature : épithéliomas (Donati, Audibert, Reinbach), lymphosarcomes (Reinbach), myxosarcomes (Bezançon et Labbé), sarcomes (Widal et Lesné, Gilbert et Weil, Tuffier), cancers (Max Kappis, Cauvin) : ces faits sont de première importance, puisque la tumeur elle-même peut déjà faire penser au kyste hydatique.

On sait aussi que les grosses rates, quelle qu'en soit la nature, donnent toujours de l'éosinophilie (Weil) et que, par conséquent, l'éosinophilie ne peut, en aucun cas, faire affirmer le kyste hydatique de cet organe.

Valeur de l'éosinophilie. — On peut tirer de ce rapide exposé les deux conclusions suivantes :

1° L'échinococcose existe souvent sans amener l'augmentation des éosinophiles dans le sang ;

2° L'éosinophilie est fréquente en dehors de l'Echinococcose.

L'éosinophilie n'est donc pas un signe spécifique de la maladie hydatique et elle a joui pendant trop longtemps d'une réputation injustifiée.

Lorsqu'elle atteint un taux élevé (40 pour 100 pour Achard et Clerc), elle n'est cependant pas négligeable, et, dans ces cas, si on ne trouve pas de cause tangible : parasites intestinaux, intoxication, tumeur de la rate, etc., elle doit faire penser à la possibilité d'un kyste hydatique.

Mais, quoi qu'il en soit, « l'éosinophilie ne peut être considérée que comme un élément de présomption et non de certitude en faveur du kyste hydatique » (Tuffier).

Souvent, en face d'elle, la réaction de Weinberg a pu faire ses preuves, et voici quelques résultats qui permettent d'attribuer à chacun des deux procédés la confiance qu'il mérite (Weinberg) :

Auteurs	Eosinophilie	Réaction de Weinberg	Diagnostic vérifié
Lejars et Parvu	3 o/o	+	Kyste hydatique
—	2 o/o	+	—
Tuffier	2,66 o/o	+	—
Putzu	1,25 o/o	+	—
Jianu	2 o/o	+	—
—	2 o/o	+	—
Rist	2 o/o	+	—
—	2 o/o	+	—
—	2 o/o	+	—
—	2 o/o	+	—
Lejars et Parvu	5 o/o	—	Néoplasme ovarien
—	4 o/o	—	Néoplasme du foie
Putzu	12 o/o	—	Tumeur hépatique
—	8 o/o	—	Hépatite chronique
Jianu	7 o/o	—	Cancer du foie
Rist	6 o/o	—	Fibrome utérin
—	43,5 o/o	—	Tumeur du médiastin
—	26 o/o	—	Lymphosarcome du médiastin

Mais la recherche de l'éosinophilie a pu parfois donner des renseignements précieux.

Nous l'avons vu disparaître presque instantanément après l'opération : sa persistance doit donc être tenue pour suspecte. Dévé cite deux cas où le relèvement du taux de l'éosinophilie après l'intervention était symptomatique d'une opération restée incomplète ; et nous avons rapporté plus haut le cas de Chauffard où le même phénomène annonçait la récurrence *in situ*. Dans d'autres cas, il pourra faire présumer soit une autre localisation contemporaine de celle qui a été extirpée, soit une échinococcose secondaire.

En dehors de toute intervention, la disparition de l'éosi-

nophilie pourrait témoigner de la mort de l'hydatide.

Les anticorps ne subissent peut-être pas aussi rapidement que les éosinophiles le contre-coup de l'état du kyste, mais les mêmes indications peuvent être fournies en temps utile par la réaction de Weinberg.

Rapports avec les anticorps. — Il n'y a en tout cas aucun parallélisme entre l'éosinophilie et la richesse du sang en anticorps spécifiques. Le plus souvent, les éosinophiles sont abondants et la réaction de Weinberg est positive, mais il est possible de voir coexister une éosinophilie faible ou nulle avec une réaction très nette, ou une éosinophilie très élevée avec une réaction négative (Weinberg et Boidin, Lejars et Parvu) et il peut y avoir contradiction flagrante entre le Weinberg et l'éosinophilie comme entre le Weinberg et tous les signes cliniques.

Ces contradictions prouvent que le déterminisme de ces deux manifestations n'est pas rigoureusement identique. Pour les partisans de l'origine locale des éosinophiles (Chauffard, Boidin et Fiessinger), l'éosinophilie serait contingente parce qu'elle représente une réaction locale qui peut ou non se généraliser ; la réaction de Weinberg, au contraire, est fatale, dans certaines conditions, liée qu'elle est à la circulation des anticorps spécifiques. En pratique, la réaction de Weinberg aussi peut manquer, et nous avons vu pourquoi.

Aussi, on peut admettre, au point de vue des réactions organiques, trois types biologiques (Chauffard) : *des formes complètes* (éosinophilie et réaction de Weinberg), c'est le cas le plus fréquent ; *des formes dissociées* (réaction de Weinberg sans éosinophilie, ou, mais plus rare-

ment, le contraire, comme dans les cas de Weinberg et Boidin, Chauffard et Vincent, Laubry et Parvu) ; *des formes latentes* (absence des deux réactions), ce qui est exceptionnel (Chauffard et Vincent, Weinberg).

L'éosinophilie doit donc conserver sa place à côté de la réaction de Weinberg : nous verrons du reste plus loin que Weinberg a proposé de l'utiliser, dans certains cas, à côté de sa méthode.

V. LA PRÉCIPITO-RÉACTION

Plus ancien que la réaction de Weinberg, ce procédé en a été longtemps un concurrent sérieux.

C'est en juin 1907 que Fleig et Lisbonne signalèrent que le sérum des porteurs de kyste hydatique est doué de propriétés précipitantes vis-à-vis du liquide du kyste. Cette réaction pourrait être provoquée aussi chez les animaux soumis à des injections de produits hydatiques (1).

Le principe de la méthode est le suivant. Dans un mélange déterminé de liquide hydatique et de sérum à examiner, on obtient un précipité très net lorsque le sérum est celui d'un sujet porteur de kyste hydatique ; il n'y a pas de précipité lorsque le sujet est indemne d'échinococcose.

La technique est des plus simples. Dans un petit tube à expérience, on verse 1 centimètre cube de liquide hydatique et XII à XIV gouttes du sérum à examiner. On mélange intimement et on place le tout à l'étuve à 40° ou 45°. Au bout d'une heure, il se produit un « préci-

(1) Fleig et Lisbonne, Recherches sur un séro-diagnostic du kyste hydatique par la méthode des précipitines (*Soc. Biol.*, 26 juin 1907).

pité tout à fait caractéristique : c'est un précipité floconneux » (Fleig et Lisbonne), qu'il ne faut pas confondre avec le culot qui peut prendre naissance dans le fond du tube avec le sérum normal : « Celui-ci est dû à la formation d'un précipité pulvérulent, granuleux, nullement comparable à la formation floconneuse du précipité spécifique. »

Nous n'avons pas l'expérience de la précipito-réaction, mais en pratique la différenciation entre ces deux précipités doit être souvent fort délicate, ce qui expliquerait la discordance criarde des résultats publiés.

Fleig et Lisbonne (1) rapportent 11 cas de kyste hydatique dont ils ont étudié le sang à ce point de vue. Il s'agissait de 9 kystes simples, 1 kyste suppuré du foie et 1 kyste du poumon. Ils obtiennent 8 résultats positifs, 1 négatif, et 2 douteux.

Martin (2), dans sa thèse, rapporte 4 cas où la précipito-réaction a infirmé avec succès le diagnostic de kyste hydatique (cancer, tumeur de la rate, pleurésie enkystée, cirrhose hépatique).

Les résultats obtenus par Welsch et Chapman (3) ne sont pas aussi séduisants, mais sur leurs 29 cas, Fleig et Lisbonne n'en retiennent que 26 comme étant à l'abri de toute faute de technique : 21 positifs, 1 négatif et 4 douteux. Cependant, les auteurs anglais insistent sur

(1) Fleig et Lisbonne, Quelques données pratiques sur le précipito-diagnostic de l'Echinococcose (*Presse Médicale*, 20 novembre 1909, p. 832).

(2) Martin, *Etude sur le précipito-diagnostic du kyste hydatique* (thèse de Montpellier, 1909).

(3) Welsch et Chapman, The precipitin reaction in hydatid disease (*The Lancet*, 9 mai 1908 et 17 avril 1909).

la simplicité de la méthode, et même sur sa spécificité, car la réaction serait négative chez tout individu sain, chez les malades atteints de maladies infectieuses ou autres, même à localisation hépatique, si bien qu'un résultat positif équivaldrait à un diagnostic ferme. De plus, elle aurait une valeur pronostique, le pouvoir précipitant d'un sérum diminuant graduellement après l'intervention; ce pouvoir persisterait, au contraire, après une opération incomplète ou une greffe secondaire. De l'avis cependant de Welsch et Chapman, « la disparition de la réaction n'indique pas nécessairement l'ablation complète de la tumeur ».

Ces publications anglaises ont été le seul écho encourageant aux travaux de Fleig et Lisbonne. Apphatie et Lorentz n'ont jamais obtenu de résultats précis. Ils avaient, sur ce sujet, entrepris dès 1906 des travaux restés sans conclusions. Depuis le premier rapport de Welsch et Chapman, ils ont étudié de nouveau cette méthode avec la technique proposée par ces auteurs, mais « chez les porteurs d'hydatides, nous avons, disent-ils, obtenu parfois des réaction négatives, et chez des sujets sains, au contraire, des réactions très nettes ».

Il fallait, pour juger équitablement ce procédé, l'étudier chez des porteurs de kyste parallèlement avec la réaction des anticorps. C'est ce que fit Weinberg. Sur 11 sérums de moutons échinococciques, il obtint : 9 déviations positives très nettes, 3 précipito-réactions nettes et 2 insignifiantes, semblables à celles qu'on obtient avec des sérums normaux. Les mêmes résultats furent confirmés par 7 liquides hydatiques différents. 7 cas humains furent aussi étudiés à ce sujet : ils donnèrent 6 déviations très

nettes et 1 faible ; 2 précipito-réactions nettes seulement.

Ses recherches démontrent, en outre, qu'on peut obtenir le précipité avec des sérums normaux.

Marañon, Puttoni, Ghedini, qui ont étudié cette réaction concurremment avec la déviation du complément, sont arrivés à des conclusions semblables ; ce dernier, en particulier, a trouvé, sur un total de 300 cas de kystes chez l'homme, la précipito-réaction trois fois moins fréquente que la réaction des anticorps.

Le précipito-diagnostic ne semble donc pas avoir une grosse valeur pratique (Putzu, Lippmann, Matsch, Welter, etc.), et, d'ailleurs, de l'aveu même de Fleig et Lisbonne, elle est « inférieure à l'épreuve de Ghedini-Weinberg au point de vue de la sensibilité et de l'exactitude des résultats ».

VI. MÉTHODES DIVERSES

Voici maintenant quelques méthodes qui ont eu leur heure de succès, mais qui ont été rapidement abandonnées soit à cause de leur technique compliquée, soit par suite de leur infidélité.

Réaction de la méiostagmine. — Elle est basée sur le phénomène de l'abaissement de la tension superficielle que fournit le mélange dans des proportions données d'un sérum renfermant des anticorps spécifiques et de l'antigène correspondant, après un séjour de deux heures à l'étuve à 37° et une heure au bain-marie à 50°. L'abaissement se traduit par l'augmentation du nombre de gouttes que l'on détermine par le stalagmomètre de Traube.

Ce procédé a été appliqué par Ascoli et Izar au dia-

gnostic de la Syphilis, de la Tuberculose, de l'Echinococcose et des Tumeurs.

Weinberg et Jonesco Mihaiesti ont obtenu des résultats contradictoires, ainsi que Brungnatelli. Pfeiler, qui a soigneusement étudié cette méthode, la juge aussi insuffisante. Et même, pour Ghedini (1913) cette réaction ne serait jamais positive dans le kyste hydatique.

Anaphylaxie passive. — C'est une méthode toute théorique qui s'appuie sur ce principe qu'un sérum contenant des anticorps peut faire éclater des phénomènes d'anaphylaxie chez des animaux déjà sensibilisés par du liquide hydatique, ou réciproquement.

Chauffard, Boidin et Laroche, Weinberg, Pfeiler n'avaient pas obtenu des résultats bien encourageants ; mais, plus récemment, Weinberg et Ciuca sont revenus à plusieurs reprises sur cette question et paraissent recommander ce procédé. Dans une première note (1), ils disent avoir obtenu 11 réactions positives sur 12 kystes hydatiques ; dans une communication toute récente (2), ils donnent les résultats qu'ils ont obtenus sur 70 sujets suspects. Chez 20 d'entre eux qui présentaient une réaction de Weinberg positive, ils ont seulement 18 anaphylaxies positives ; mais chez des sujets porteurs de kyste avec Weinberg négatif, ils ont eu 2 fois une réaction anaphylactique positive. C'est évidemment ce dernier point qui fait l'intérêt de la méthode, mais malheu-

(1) Weinberg et Ciuca, Anaphylaxie hydatique passive (*Soc. Biol.*, 21 juin 1913, p. 1318).

(2) Weinberg et Ciuca, Anaphylaxie passive et séro-diagnostic de l'échinococcose (*Soc. Biol.*, 26 février 1914, p. 340).

reusement, sur 36 sujets complètement indemnes d'échinococcose, ils ont eu 6 anaphylaxies positives, résultats qu'ils n'ont pu expliquer. Ces faits, comme nous le verrons, mettent ce procédé bien au-dessous de la réaction de Weinberg. Et d'ailleurs, Ghedini, qui l'a aussi expérimenté, trouve qu'il donne des contradictions fréquentes.

B. SA VALEUR ABSOLUE

Nous ne pouvons pas donner, même en un tableau d'ensemble, les résultats obtenus par les auteurs chez les individus, échinococciques ou non, dont ils ont étudié les sérums : nous avons trouvé, en effet, dans nos recherches bibliographiques, 1.148 cas présentant des garanties suffisantes au point de vue de la technique, et plus particulièrement au point de vue du choix de l'antigène. Nous nous contentons de signaler les statistiques importantes de Laubry et Parvu, Weinberg, Bettencourt, Apphatie et Lorentz, Jianu, Putzu, Graetz, Sonntag, Barsony et Egan, Ghedini, sans compter un nombre considérable de statistiques moins fournies et de cas isolés ; nous signalerons au passage les résultats à retenir pour les besoins de la discussion et nous essaierons d'en dégager des conclusions sur la valeur de la réaction de Weinberg au point de vue du diagnostic de l'Echinococcose.

I. LA RÉACTION EST-ELLE SPÉCIFIQUE ? VALEUR DES RÉSULTATS POSITIFS

Ghedini, dans ses différents travaux, avait insisté sur ce fait que la réaction est nettement spécifique. Le sérum

des malades helminthiasiques donne, disait-il, la réaction de complément avec l'extrait de vers correspondant, et la réaction ne se montre, pour chacun de ces extraits, ni avec le sérum des individus sains, ni avec celui des porteurs d'autres parasites.

D'ailleurs, du point de vue de leur principe, les séro-réactions possèdent une spécificité absolue, et, théoriquement, elles ne s'effectuent qu'à cause de cette spécificité. Mais en pratique, beaucoup d'éléments inconnus peuvent fausser leur mécanisme et leurs résultats.

La réaction de Weinberg paraît présenter, « a priori », plus de garanties que la réaction de Wassermann. — On sait qu'on emploie, pour pratiquer la réaction de Wassermann, un antigène alcoolique extrait des foies de nouveau-nés syphilitiques : ces foies sont fréquemment infectés ; en tout cas, l'extrait qu'on obtient est forcément très impur, corrompu qu'il est par toutes les substances hépatiques solubles dans l'alcool, et c'est ce qui peut en partie expliquer des erreurs relativement nombreuses. La réaction de Wassermann peut, du reste, se pratiquer avec d'autres antigènes complètement étrangers à la syphilis : extraits de foies humains, extrait de cœurs de cobayes ou de cœurs humains, solutions de lécithine, de cholestérine, etc. On peut se demander, dès lors, si la réaction qui se produit est bien celle que la théorie avait annoncée.

Levaditi et Yamanouchi, qui ont confirmé ces faits, ont isolé des lipoides d'extraits organiques contenant des substances capables de fixer le complément en présence de sérums syphilitiques, et non en présence d'autres sérums. D'autre part, Noguchi a montré qu'il existe dans les sé

runs des syphilitiques certaines albumines qui joueraient le rôle d'anticorps.

Cette théorie, qui tend de plus en plus à s'imposer, dépouillerait la réaction de Wassermann de sa spécificité exclusive, sans toutefois lui faire perdre tout à fait sa valeur démonstrative.

Peut-on faire le même reproche à la réaction de Weinberg ? C'est ce que nous allons examiner.

Tout d'abord, l'antigène qu'on a l'habitude d'employer ici représente un produit qui, pour ne pas être idéal, est infiniment plus pur que l'antigène syphilitique. Recueilli aseptiquement, le liquide hydatique se présente sous la forme d'un liquide clair, eau de roche, stérile, contenant peu ou pas d'albuminoïdes, ce qui est le fait capital en matière de séro-réaction, la combinaison essentielle se faisant entre des substances dont la nature est voisine des lécithines. C'est donc là une garantie qui, *a priori*, promet des résultats supérieurs à ceux de la réaction de Wassermann.

D'autre part, chez des porteurs de kyste, la déviation ne s'effectue qu'avec l'antigène correspondant. Tous les essais pratiqués, soit avec l'extrait de foie normal (Weinberg), ou l'extrait de cœur humain (Parvu), ou l'extrait de foie syphilitique (Bettencourt, Weinberg), soit avec les extraits de vers intestinaux (Weinberg) sont restés sans résultats.

La réaction de Weinberg est négative en dehors de l'Echinococcose. — Enfin, de nombreux auteurs ont recherché si l'antigène hydatique peut dévier le complément en dehors de l'Echinococcose : nous allons voir que, toutes les fois qu'on a opéré dans de bonnes conditions,

les résultats ont toujours été négatifs, les résultats positifs étant tous dus à des fautes de technique ou à des erreurs d'interprétation.

Sur les 1.148 cas que nous avons trouvés dans la littérature, 537 avaient donné des résultats positifs et correspondaient à des kystes vérifiés par l'opération ou l'autopsie ; 557 se rattachaient à des malades indemnes d'échinococcose et avaient fourni des réactions négatives.

Nous-même avons étudié 70 sérums d'individus non échinococciques et jamais nous n'avons obtenu de réaction nettement positive.

Parmi les malades étudiés par les auteurs, il y avait de nombreux syphilitiques, notamment des syphilitiques à gros foie ; et sur nos 70 malades, il y avait 9 malades chez lesquels la réaction de Wassermann était nettement positive (4, 5, 11, 17, 22, 24, 56, 64, 66).

La statistique de Barsony et Egan comprend 17 ictériques ; la nôtre en comprend 2 (9, 40) et aucun de ces malades ne déviait le complément en présence de l'antigène hydatique.

Les mêmes conclusions se tirent de l'étude de nos sérums de cancéreux ou de sarcomateux (1, 3, 17, 40, 48), et de lépreux (11). Dans le cas de Weill, Mouriquand et Gardère, et celui de Lesieur, Kocher et Aigrot, la réaction pratiquée au Laboratoire de Parasitologie par le professeur agrégé Garin et le D^r Massia, avec une compétence et une conscience au-dessus de tout soupçon, avait donné un résultat positif, mais l'antigène utilisé était un extrait alcoolique, dont nous connaissons maintenant les inconvénients.

Cependant, nous avons vu que certains auteurs, tout en

accordant une certaine valeur à la déviation du complément, en font plutôt une réaction du genre que de l'espèce, et conseillent d'employer indifféremment comme antigène l'antigène de Ténia ou l'antigène hydatique. Mais tous ces auteurs employaient dans leurs expériences des extraits alcooliques (Meyer Kurt, Kreuter, Hahn) et leurs conclusions tombent d'elles-mêmes. D'ailleurs, Barsony et Egan, qui ont étudié 5 cas de Ténia, ont obtenu 4 réactions négatives et 1 faiblement positive (ce qui équivaut pratiquement à un résultat négatif). On peut citer aussi les résultats de Sonntag (3 cas), confirmant pleinement ceux-là. En outre, parmi nos malades, il y avait 3 porteurs de Ténia donnant des réactions négatives (18, 53, 63).

En ce qui concerne l'Echinococcose alvéolaire, les observations sont moins nombreuses, mais aussi concluantes. Dobrotin avait signalé un cas avec réaction de Weinberg positive, et il avait tiré de ce fait deux conclusions : la première, c'est qu'il était possible, à l'aide de cette méthode, de faire le diagnostic de kyste hydatique, qu'il soit alvéolaire ou uniloculaire ; la deuxième, c'est que ces deux variétés de kystes auraient probablement pour cause le même parasite.

Nous ne discuterons pas ici la deuxième affirmation, mais il nous semble que la première est au moins trop hasardée. Voici, en effet, les résultats précis obtenus par Dobrotin. Dans le cas qu'il signale, on a pratiqué exactement 6 déviations du complément : la première, à l'aide d'un antigène représenté par des liquides de kyste humain, les cinq autres avec du liquide de kyste de bœuf. Or, la première seule a été suivie d'un résultat positif : les autres étaient complètement négatives.

Dans le cas de Mollard et Favre, la réaction pratiquée au Laboratoire avait aussi été positive, mais là encore, l'antigène employé était un extrait alcoolique.

Nous continuerons donc, jusqu'à nouvel ordre, à admettre que la Réaction de Weinberg n'est pas positive dans l'Echinococcose alvéolaire.

Enfin, tout récemment, Henry et Ciuca (1) ont publié des faits qui, s'ils n'ont pas d'importance au point de vue clinique, en ont une certaine au point de vue doctrinal. Ces auteurs ont, en effet, remarqué que le sérum de lapins porteurs de *Cénures* dévient parfois le complément en présence de liquide échinococcique, avec cette réserve toutefois que la réaction ne se produit que chez les lapins infestés artificiellement. Mais ces réactions, qui sont très légères, rentrent, d'après ce que nous avons dit, dans le cadre des réactions pratiquement négatives, et ce caractère, joint à leur rareté et à leur irrégularité, suffit à nous autoriser à n'en pas tenir compte.

Rôle de certaines substances (leucine et tyrosine). —

Après avoir lu les travaux de Graetz sur la leucine et la tyrosine que nous avons relatés plus haut, nous nous sommes demandé si ces substances ne peuvent pas jouer un rôle important dans l'hémolyse et dans les phénomènes de la déviation du complément. Cette question a d'autant plus d'intérêt que cet auteur en signalait la présence certaine au sein du liquide hydatique.

Nous avons donc essayé de pratiquer l'expérience chez des malades dont le sérum pouvait en contenir une

(1) Henry et Ciuca, Etude expérimentale sur la cénurose du lapin (*Ann. Inst. Pasteur*, avril 1914, p. 364).

quantité abondante. Bezançon et Labbé (*Traité d'Hématologie*) signalent un certain nombre d'affections où le sang remplit ces conditions : la leucémie, où il contient parfois des cristaux de leucémie et de tyrosine, l'ictère grave, la variole, la morve, l'intoxication phosphorée. Mais ils ne mentionnent pas les quantités exactes qu'on peut y rencontrer.

Nous n'ignorons pas que le dosage dans le sang des acides aminés est une opération de la plus haute difficulté, et qu'il n'a été réalisé que très rarement : nous n'avons connaissance que d'un seul cas où ce dosage a été pratiqué : Neuberg et Richter (1) ont trouvé, dans un cas d'atrophie aiguë du foie environ 3 gr. 20 de leucine et 2 gr. 30 de tyrosine par litre de sang.

Mais, dans la thèse de Bith (2), nous avons pu consulter la liste des maladies où les acides aminés, et particulièrement la leucine et la tyrosine, sont éliminés en excès dans les urines : ce sont surtout, à part les grosses lésions du foie, les ictères avec angiocholite, le diabète sucré, la leucémie, les cancers, surtout ceux du foie et du pancréas, le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde, les maladies éruptives, le jeûne, la grossesse, l'intoxication chloroformique, et, accessoirement, le basedowisme, la pneumonie et la pleurésie.

Normalement, disent-ils, le sang contient par litre de 0 gr. 0005 à 0 gr. 002 d'azote aminé, et les urines en éliminent de 0 gr. 05 à 0 gr. 35 par jour. Ils signalent un cas de leucémie où les urines de la journée contenaient de

(1) Neuberg et Richter, *Deutsch. med. Woch.*, 1904, p. 499.

(2) Bith, *l'Amino-acidurie* (thèse de Paris, 1913).

0 gr. 40 à plus de 1 gramme d'acides aminés, et un cas d'ictère grave où la tyrosine éliminée atteignait le chiffre de 1 gr. 50 par vingt-quatre heures.

Comme il y a probablement non pas un rapport constant, mais un certain rapport entre la quantité de leucine et de tyrosine existant dans le sang et leur élimination par les urines, nous avons étudié, au point de vue déviation du complément, un certain nombre de malades à amino-acidurie.

Or, sur 15 sérums de cette nature que nous avons examinés (10, 19, 21, 26, 27, 28, 29, 40, 46, 47, 48, 51, 52, 55, 58) nous n'avons jamais trouvé de résultat nettement positif. Nous avons simplement remarqué qu'un grand nombre de ces sérums empêchaient spontanément, en partie ou totalement, l'hémolyse des globules de mouton (10, 27, 28, 47, 48, 58) et nous avons pensé que ce pouvoir empêchant pouvait être dû à la quantité de leucine et de tyrosine qu'ils contenaient.

Pour vérifier cette hypothèse, voici comment nous avons procédé :

Nous avons, à l'aide d'une solution mère de leucine et de tyrosine et d'une solution physiologique de sel, constitué, dans une série de tubes à réaction, une échelle de sérums artificiels contenant ces deux substances en quantités croissantes, et dont les deux échantillons extrêmes représentaient, dans l'expérience, l'emploi de sérums humains contenant l'un des quantités de leucine et de tyrosine normales, l'autre des quantités équivalentes à celles qui ont été trouvées par Neuberg et Richter dans leur cas d'atrophie jaune du foie. Nous espérions ainsi voir se produire une hémolyse complète dans les premiers

tubes, et une absence totale d'hémolyse dans les derniers, avec toutes les teintes intermédiaires dans les tubes moyens. Mais nous avons constaté chaque fois une hémolyse complète dans tous les tubes de la série.

Ces deux sortes de recherches nous permettent donc de conclure que *la leucine et la tyrosine ne jouent aucun rôle dans la réaction de Weinberg.*

Et il ressort de l'exposé de tous ces faits que lorsqu'on emploie un antigène approprié, et lorsqu'on n'admet comme positifs que les résultats nettement positifs, la Réaction de Weinberg présente « un caractère de haute spécificité, ne se produisant qu'avec un seul antigène, contrairement aux réactions analogues de la syphilis ou de la lèpre » (Laubry et Parvu).

Un résultat positif acquis dans ces conditions impose donc le diagnostic de kyste hydatique et c'est, dans ce cas, « un élément de diagnostic indiscutable » (id.).

II. VALEUR DES RÉSULTATS NÉGATIFS

La réaction de Weinberg peut-elle être négative chez un sujet porteur de kyste hydatique ?

Non, pour certains auteurs qui admettent que les résultats sont indépendants de l'activité et de l'hydatide (Apphatie et Lorentz, Meyer, Lejars et Parvu). Pour Parvu, la réaction de Weinberg pourrait même servir de pierre de touche dans les cas si difficiles où l'on trouve à l'opération un liquide louche ou purulent ne contenant pas de vésicules, et où l'on hésite entre kyste hydatique suppuré et abcès du foie, sans avoir de raisons sérieuses pour se décider.

Cependant, d'après les travaux que nous avons consultés, la réaction de Weinberg n'est pas forcément toujours positive dans les cas de kyste hydatique. Sur 591 cas d'échinococcose que nous avons trouvés, il y avait 54 réactions négatives, ce qui fait une proportion approximative de 9 pour 100. Et Weinberg, qui, en 1911, publiait 8 cas négatifs sur 70 porteurs de kyste, tend encore à augmenter le pourcentage des échecs et admet actuellement une proportion de 10 pour 100 ; enfin Ghedini, dans sa dernière statistique (1913) donne le chiffre de 8 pour 100.

Aussi, *en présence d'un résultat négatif, ne faut-il pas nier le kyste hydatique d'une façon absolue.* Outre que la réaction peut manquer dans les cas de kystes suppurés, dégénérés ou morts, pour une raison quelconque, nous savons qu'il est des cas de kystes sains où il est impossible de déceler dans le sang du malade la présence des anticorps, soit parce qu'ils y sont trop peu abondants et échappent à nos méthodes actuelles, soit parce qu'en réalité, ils sont absents pour des raisons que nous avons essayé de préciser.

III. LES RÉSULTATS DOUTEUX

Ces cas nous ont paru plus nombreux que ne le laissaient supposer les statistiques des auteurs, ce qui tient peut-être en partie aux malades que nous avons choisis (10, 27, 28, 34, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 57, 58).

Ici, il est impossible de nier le kyste hydatique, car il n'y a pas d'hémolyse dans les trois premiers tubes ; il n'est pas possible non plus de l'admettre puisque l'hémolyse n'est pas totale dans le tube témoin, ce qui prouve que le sérum à examiner empêche spontanément l'hémolyse.

C'est dans ces cas que la clinique et les autres procédés de laboratoire doivent être appelés au secours de la réaction de Weinberg insuffisante.

IV. LES RÉSULTATS POSITIFS CHEZ LES ANCIENS PORTEURS DE KYSTE

Nous avons étudié plus haut comment disparaissent les anticorps dans le sang des individus opérés de kyste hydatique. Le plus souvent, ils quittent très lentement l'organisme et peuvent y subsister des mois et même des années après l'intervention. Si, en cas de récurrence *in situ*, ou sous forme d'échinococcose secondaire, les signes cliniques sont incertains, on reste donc dans l'incertitude, car le résultat positif de la réaction ne peut faire affirmer une récurrence éventuelle.

Cependant, pour Laubry et Parvu, la question n'est pas à discuter, et, ce qui fait justement le gros intérêt de la méthode, c'est la faible persistance des anticorps. Ils rapportent 9 observations dans lesquelles la réaction a persisté plus de six mois, et où il s'agissait toujours de récurrences. Dans les autres cas, la réaction s'affaiblirait rapidement, et, en tout cas, disparaîtrait totalement après six mois. Mais nous avons vu que la plupart des auteurs ne sont pas de cet avis, et nous avons signalé des réactions très nettes, sans récurrences, jusqu'à plus de six ans après l'ablation du kyste.

Il faut donc admettre qu'une intervention antérieure pour kyste hydatique est une restriction importante à la valeur absolue d'un résultat positif.

Weinberg avait bien vu qu'il y avait là une sérieuse

cause d'erreur, et c'est le terrain qu'il a choisi pour réconcilier sa méthode avec l'éosinophilie en proposant de créer ses *fiches d'hémo-diagnostic*. Ces fiches, qui suivraient chaque ancien porteur de kyste, seraient constituées par deux diagrammes : la courbe de l'éosinophilie, et la courbe des anticorps. On pourrait mesurer ainsi la réaction de l'organisme, et on verrait comment les anticorps disparaissent du sérum : si la courbe montait à un certain moment au lieu de descendre régulièrement, cette anomalie devrait faire songer à la possibilité d'une nouvelle infestation.

V. AUTRES RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LA RÉACTION DE WEINBERG

La réaction de Weinberg, son intensité ou sa netteté ne peuvent fournir aucun renseignement sur le volume du kyste : des poches de 300 grammes peuvent donner une réaction très nette (Oettinger), alors qu'une déviation juste suffisante pour affirmer l'hydatide peut se voir avec des kystes de 3 litres (Chauffard).

On ne peut pas non plus, cela est évident, déduire le siège du kyste des caractères que présente la réaction, sauf cependant dans un cas : les kystes du système nerveux central.

Enfin, il est d'autres renseignements qui peuvent être fournis sur l'état des porteurs avant et après l'intervention.

Kystes du système nerveux central. — C'est Laubry et Parvu qui firent les premiers remarquer que, dans les cas de kystes hydatiques extra-nerveux, la réaction pratiquée sur le liquide céphalo-rachidien est absolument négative. Ils émirent en même temps l'hypothèse que

la réaction pratiquée dans les mêmes conditions doit être positive en cas de kyste de l'axe cérébro-spinal. D'où un moyen de diagnostic facile lorsqu'on aura des présomptions de ce côté.

On a cependant publié un cas qui vient à l'encontre de cette hypothèse (Goyet).

Richesse du sérum en anticorps. — Il était intéressant de savoir quelle quantité d'anticorps peuvent contenir les sérums échinococciques. Weinberg et Bromfenbrenner, après avoir examiné 7 sérums à ce point de vue, ont abouti à cette conclusion qu'ils renferment en moyenne 10 à 25 unités, c'est-à-dire que le sérum dilué de 10 à 25 fois est capable encore de donner une réaction positive avec un antigène bien titré.

On peut donc suivre les variations qui se produisent après l'opération du kyste, et savoir ainsi si elle a été complète ou non.

Etat d'anaphylaxie du sujet. — Les travaux de Chauffard, Boidin, Guy Laroche, leur ont permis de conclure que « tout porteur qui présente des réactions toxiques positives (éosinophilie, réaction de Weinberg) est supposé être en état anaphylactique, l'anaphylaxie faisant défaut dans le cas inverse ; que des réactions jusqu'alors négatives peuvent n'attendre qu'une occasion pour se manifester ».

Et Chauffard fait remarquer que, chez les malades à réaction négative, on peut pratiquer la ponction sans risquer des accidents graves ; au contraire, dans les cas à réactions positives, la ponction est toujours dangereuse. C'est là une notion du plus haut intérêt et qui est assez

rassurante, puisque actuellement on n'est amené à pratiquer une ponction que pour confirmer un diagnostic dans les cas où la réaction de Weinberg est négative.

VI. VALEUR GÉNÉRALE DE LA RÉACTION DE WEINBERG

Comme le dit Chauffard, « la Réaction de fixation de l'Echinococcose, tout en étant l'une des plus spécifiques et des plus constantes parmi les réactions issues de la méthode Bordet-Gengou, possède néanmoins avec celle-ci le caractère d'être moins absolue dans ses réponses négatives que dans ses réponses positives ». Et cependant, « il serait extrêmement fâcheux qu'on se servît de ce fait pour la discréditer ». Aucune réaction biologique n'a, en effet, une valeur absolue, car ces procédés dépendent de facteurs complexes que nous ne connaissons pas et qui seront peut-être un jour neutralisés par des améliorations de technique.

Il faut donc pardonner à la réaction de Weinberg ses quelques erreurs, d'autant plus que ces erreurs sont uniquement des erreurs négatives. Lorsque le résultat est négatif, on devra lui donner la même valeur que celle qu'on attribue aux signes cliniques, lesquels sont, comme nos impressions, sujets à l'erreur ; mais *lorsque le résultat est positif, nous pensons, à moins de faute de technique, qu'il faut lui accorder une valeur absolue.*

Il reste à ne tenir compte que des réactions positives, « et la loi classique qui veut qu'un signe ait de la valeur seulement quand il est positif se trouve réalisé ici une fois de plus » (Rossello).

CONCLUSIONS

I. — Il existe chez les individus porteurs de kyste hydatique des *anticorps spécifiques* décelables par la méthode de la déviation du complément.

II. — Comme *antigène*, il faut rejeter tous les liquides de provenance humaine, et tous les extraits alcooliques, qui donnent des erreurs fréquentes.

Parmi les produits d'origine animale, les plus sûrs semblent être ceux qui proviennent des kystes du mouton.

On pourra utiliser soit le liquide à l'état nature, soit la poudre hydatique de Weinberg, soit l'extrait éthéré d'Urioste et Scaltritti.

III. — Le *procédé technique* à employer sera dans la majorité des cas l'un des deux procédés préconisés par Weinberg (procédé des doses croissantes d'antigène, ou procédé des doses croissantes de sérum). Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on fera appel aux autres méthodes recommandées comme plus rapides ou plus précises.

IV. — On ne devra tenir pour positives que les réactions nettement positives.

V. — Dans ces conditions, la Réaction de Weinberg présente une *réelle valeur* :

a) Un *résultat négatif* ne doit pas être considéré comme ayant une valeur absolue, car chez les porteurs de kyste, la réaction peut être négative :

1° Avec un kyste transformé : les hydatides mortes ne produisent plus d'antigène ;

2° Avec un kyste sain, soit par suite d'un état particulier de la membrane qui devient imperméable, soit par suite de la pauvreté du liquide hydatique en antigène : il n'y a pas d'antigène dans le sang, ou il y en a trop peu ; par conséquent, il n'y existe pas d'anticorps, ou il y en a en trop faible quantité pour qu'ils puissent y être décelés. Dans ces cas, la réaction peut devenir positive après l'intervention.

b) La Réaction de Weinberg n'est positive ni chez les syphilitiques, ni chez les porteurs de vers intestinaux, ni chez aucun autre malade. Un *résultat positif* doit donc être accepté comme ayant une valeur absolue : c'est dire que la Réaction de Weinberg est de beaucoup supérieure à toutes les autres méthodes employées pour dépister l'Echinococcose.

c) Les *résultats douteux* nous ont paru relativement fréquents (12 fois sur 70 sujets) ; dans ces cas, on ne peut évidemment conclure ni pour, ni contre l'existence d'un kyste hydatique.

VI. — La Réaction de Weinberg reste longtemps positive chez les opérés de kyste hydatique, et on ne doit pas baser sur elle seule un diagnostic de récurrence.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. GUIART

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 juin 1914.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

- APPHATIE et LORENTZ, *la Semana medica y Revista Soc. med. Argentina*, 1908.
Revista de la Soc. medica Argentina, 1909.
Sur l'existence d'anticorps spécifiques dans l'hydatidose et son application au diagnostic (*Tribune Médicale*, 10 avril 1909, p. 229).
- BARSONY et EGAN, Ueber die diagnostische Verwenkung der Echinokokkenkomplementbindung (*Zeitschr. f. klin. Med.*, Berlin, 1912, LXXVI, p. 269).
Diagnostic value of echinococcus-complement-fixation (*Orvosi Hetil.*, Budapest, 1912, LVI, p. 597).
- BAUER, le Séro-diagnostic du kyste hydatique du foie par la réaction de fixation du complément (*Arch. mal. app. digestif*, 1910, p. 661).
- BAZY, Kyste hydatique du foie. Réaction de fixation du complément négative (*Soc. Chir.*, 13 avril 1910, p. 936).
- BETTENCOURT, *Soc. Sciencias medicas de Lisbonne*, 27 abril 1908.
- La réaction Bordet-Gengou est-elle valable pour le diagnostic du kyste hydatique ? (*Arch. do R. Inst. bacteriol. Camara Pestana*, Lisbonne, 1908-09, II, p. 361).
 - A reacção de Bordet-Gengou no diagnostico do kysto hydatico (*Y Soc. d. Sc. med. de Lisb.*, 1909, LXXII, p. 45).
 - Le système hémolytique lapin-homme dans la séro-réaction du kyste hydatique (*Bull. Soc. Biol.*, juin 1910, p. 1066).
 - Le système hémolytique lapin-homme dans la séro-réaction du kyste hydatique (*Arch. do R. Inst. bactériol. Camara Pastana*, Lisbonne, 1910-11, III, p. 219).
- BOIDIN, les Procédés biologiques dans le diagnostic de la ma-

- ladié hydatique (*Journal Médical français*, t. IV, n° 12, 15 décembre 1910, p. 515).
- BRAUER, Fehlerquellen bei der Serodiagnose des Echinokokken-
erkrankung (*Deutsch. med. Woch.*, t. XXXVII, n° 31, 3 août 1911, p. 1567).
- Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnose der Echino-
kokkusinvasion (*Münch. med. Woch.*, 1911, LVIII, p. 1073).
- BRAUNSTEIN, Der Wert der spezifischen Komplementbindungs-
verfahren bei Echinokokkose des Menschen (*Wiener
klin. Woch.*, 1910, XXII, p. 1139).
- La valeur de la méthode de fixation spécifique du com-
plément dans l'échinococcose humaine (*Orvosi Hetilap.*,
t. LV, n° 1, 1^{er} janvier 1911).
- BUSSON, Der Parasitennachweis mittels der Komplementa-
blenkungsmethode (*Centrablatt f. Bakt.*, Abt. I, Orig.
Bd LX, 1911, p. 426).
- CANALES, Diagnostico por la desviacion del complemento en la
equinococcosis (*Rev. med. de Chile*, Santiago de Chile,
1911, XXXIX, p. 325).
- CASONI, la Diagnosi biologica dell' echinococcosi umana me-
diante l'intradermoreazion (*Folia clin., chim. et mi-
crosc.*, Salsomaggiore, 1911-12, IV, n° p. 5).
- CHAUFFARD, A propos des réactions biologiques suscitées par
les kystes hydatiques (*Société médicale des Hôpitaux
de Paris*, 22 avril 1910, p. 421).
- CHAUFFARD et VINCENT, De l'apparition tardive des réactions bio-
logiques provoquées par les kystes hydatiques (*Gazette
des Hôpitaux*, 1^{er} mars 1910, p. 343).
- Un nouveau cas de kyste hydatique du foie sans réaction
de fixation et avec éosinophilie (*Société médicale des
Hôpitaux de Paris*, 24 juin 1910, p. 859).
- COLOMBANI, Die Echinokokkuskrankheit. Diagnose. Lokalisa-
tion. Therapie (*Wien. klin. Woch.*, t. XXII, n° 41,
14 octobre 1909, p. 1413).
- DELBET, Diagnostic d'un kyste hydatique (*Méd. mod.*, Paris,
1910, p. 249).
- DOBROTIN, Contribution au diagnostic de l'échinococcose multi-
loculaire à l'aide de la réaction biologique de la dévia-
tion du complément (*Roussky Vrach.*, t. IX, n° 28,
10 juillet 1910).
- DURAND, *Diagnostic de l'échinococcose. Importance de la réac-
tion de Weinberg* (thèse de Paris, 1909).

- ECKENSTEIN, The serum-diagnosis of hydatid disease : fixation of the complement (*the Lancet*, Londres, 1910, II, p. 377, 6 août 1910).
- FALCOIANO, Recherches relatives à la fixation du complément dans l'échinococcose bovine (*Archiva veterinaria* (rumänisch 1912, n° 1); ref. in *Ann. de Méd. vétér.*, 1912, p. 617).
- FERRANNINI, Una notevole semplificazione di tecnica per la prova della fissazione del complemento (*Riforma med.*, 1911, XXVII, p. 147).
- FRANKE, Séro-réaction de l'échinococcose chez l'homme (*Zentralblatt f. Chir.*, t. XXXIX, n° 39, 28 septembre 1912, p. 1326).
- GAETANO (DE), Valeur diagnostique de la fixation du complément dans les kystes hydatiques (*Clinica chirurgica*, t. XVII, n° 11, novembre 1909, p. 2045-2088).
- La fissazione del complemento nella diagnosi della cisti da echinococco (*Riforma medica*, t. XXV, n° 39, 26 settembre 1910, p. 1071).
 - La fissazione del complemento nella diagnosi della cisti da echinococco (*Riforma medica*, t. XXV, n° 40, 5 ottobre 1910, p. 1102).
- GARCIA (Carro), Sobre el diagnostico del quiste hidatico (*Revista ibero-americana de Ciencias medicas*, Madrid, t. XXVIII, n° 99, novembre 1912).
- GHEDINI, Ricerche sul siero di sangue (*Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, décembre 1906, n° 6, 45, 153).
- Ricerche sul siero di sangue (*Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, janvier 1907).
 - Anticorpi echinococcici nel siero di sangue di individui affetti da cisti di echinococco (*Cron. d. clin. med. di Genova*, 1907, XIII, p. 134).
 - Ricerche sul siero di sangue di individuo affetto da cisti echinococco e sul liquido in essa contenuto (*Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, avril 1907).
 - Il valore della sieroreazione basata sulla fissazione del complemento. Nello patologia e nelle diagnosi alcune malattie elmintiche (*Estratto degli Annali dell' Istituto Maragliano*, vol. III, fasc. III, 1909, p. 161).
 - La serodiagnosi delle affezioni elmintiche (*Annali dello Ist. Maragliano*, vol. VII, 1913, p. 133).
- GRAETZ, Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik

- der Echinokokkeninfektion (*Zeitschr. f. Imm. Forsch. Originale*, Bd VI, p. 627).
- GRAVE (DE), le Sérodiagnostic de l'échinococcose (*Pédiatrie pratique*, Lille, 1910, VIII, p. 95).
- HAHN, Die Serodiagnose der Echinokokkusinfektion (*Münch. med. Woch.*, t. LX, n° 27, 2 juillet 1912, p. 1483).
- HENIUS, Fehlerquellen bei der Serodiagnose der Echinokokken-erkrankung (*Deutsch med. Woch.*, 1911, XXXVII, p. 1212).
- HERTZ, Complement deviation in echinococcus diseases (*Medycyna i Kron. lek.*, Warszawa, 1911, XLVI, p. 453).
- Ueber Komplementablenkung in Echinococcusfällen (*Deutsch med. Woch.*, Berlin, t. XXXVIII, n° 30, 25 juillet 1912, p. 1418).
- ISRAËL, Beitrag zur Serodiagnose der Echinokokken (*Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh.*, Leipzig, 1910, LXVI, p. 487).
- Sur le séro-diagnostic de l'échinococcose (*Deutsch med. Woch.*, t. XXXVII, n° 1, 5 janvier 1911, p. 41).
- Eine Fehlerquelle bei der Serodiagnose der Echinokokkusinfektion (*Münch. med. Woch.*, 1911, LVIII, p. 1567).
- JIANU, Sero-diagnosticul in Kistul hydatid (*Revista de Chirurgie*, t. XIII, n° 8, août 1909).
- Ueber die Blutserumprobe bei Echinokokkuszyste (*Wien. klin. Woch.*, t. XXII, n° 42, 21 octobre 1909, p. 1439).
- Serodiagnosis in hydatid cyst. (*Rev. de Chir.*, Bucuresti, 1909, XIII, p. 465).
- JOLTRAIN, *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*, Paris, 1911.
- KREUTER, Zur Serodiagnostik der Echinokokkusinfektion (*Münch. med. Woch.*, t. LVI, n° 36, 7 septembre 1909, p. 1828).
- Sur la valeur pratique de la fixation du complément pour le diagnostic clinique de l'échinococcose (*Beiträge f. klin. Chir.*, juillet 1911, t. LXXVI, fasc. 3, p. 829).
- Die Serodiagnostik der menschlichen Echinokokkusinfektion (*Ergebn. d. Chir. u. Orthop.*, Berlin, 1911, IV, p. 183).
- LAUBRY et PARVU, Un cas de kyste hydatique du foie avec réaction de fixation négative. Nouvelles recherches sur les propriétés de l'antigène et la production des anticorps hydatiques (*Société médicale des Hôpitaux*, 11 novembre 1910, p. 412).

- La persistance des anticorps hydatiques en rapport avec la récidive des kystes (*Soc. Biol.*, 8 juillet 1911, p. 84).
- LEJARS, De la réaction de fixation chez les malades atteints de kyste hydatique (*Soc. Chir.*, 7 juillet 1909).
- LEJARS et PARVU, la Réaction de fixation dans les kystes hydatiques du foie (*Soc. Chirurgie*, 24 mars 1909, p. 403).
- Nouveaux documents sur la réaction de fixation des kystes hydatiques (*Bull. Soc. Chir. Paris*, 13 juillet 1909, t. XXXV, n° 25, p. 850).
- LEMAIRE, Séro-diagnostic des kystes hydatiques. Valeur comparée des différentes méthodes (*Bulletin médical de l'Algérie*, Alger, 1910, XXI, p. 41).
- LESIEUR, KOCHER et AIGROT, Réaction de Weinberg très positive et éosinophilie pleurale sans kyste hydatique au cours d'un cancer gastro-hépatique (*Lyon Médical*, 14 décembre 1913, t. II, p. 1028).
- LIPPMANN, Zur Serodiagnose der Echinococcuszysten (*Berliner klin. Woch.*, 1910, XLVII, p. 13).
- LUCIEN et LORENTZ, Sur le système des anticorps spécifiques dans les kystes et son application diagnostique (*Rev. de la Soc. méd. Argentina*, 1908, n° 93).
- MARANON, Suero-diagnostico de los quistes hidatidicos (*Rev. clin. de Madrid*, 1910, III, p. 201).
- MATCH, Séro-diagnostic des affections hydatiques (*Practichesky Vrach.*, t. X, n°s 38, 39, septembre et octobre 1911).
- MAZZANTINI, Gli antigeni per la prova dello storno del complemento nell' echinococcosi (*Pollclin. Roma*, 1913, XIX, sez. chir., p. 322).
- MERCIER, Diagnostic d'un kyste hydatique lombaire par les méthodes biologiques (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 23 janvier 1913, p. 51).
- MEYER KURT, Versuche über Komplementbindung bei Helminthiasis und über die chemische Natur des Bandwurmantigens (*Zeltschr. f. Immunit.*, Bd VII, 1910, p. 732).
- Zur Serodiagnostik der Echinokokkenerkrankung (*Berl. klin. Woch.*, t. XLVII, n° 28, juillet 1910, p. 1316).
- PAISSEAU et TIXIER, Diagnostic de l'échinococcose par la réaction de fixation ; ses causes d'erreur (*Presse médicale*, t. XVII, n° 80, 6 octobre 1909, p. 697).
- PARVU, Solubilité dans l'alcool de l'antigène échinococcique. Simplification de la méthode de séro-diagnostic des kystes hydatiques (*Soc. Biol.*, 15 mai 1909, p. 767).

- Sur les propriétés des anticorps spécifiques de l'échinococcose (*Soc. Biol.*, 4 décembre 1909, p. 659).
- A propos de la réaction de Weinberg-Parvu (*Soc. Biol. Paris*, 14 mai 1910, p. 833).
- Considérations sur la réaction de fixation et sur le kyste hydatique suppuré (*Soc. Biol.*, 22 mars 1912, p. 462).
- PARVU et LAUBRY, la Réaction de fixation dans le diagnostic des kystes hydatiques chez l'homme (*Société médicale des Hôpitaux*, 18 décembre 1908, p. 891).
- Recherches parallèles des anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum des malades atteints d'échinococcose (*Soc. Biol.*, 20 mars 1909, p. 467).
- Sur l'arrêt des anticorps hydatiques au niveau du placenta (*Soc. Biol.*, 1^{er} mai 1909, p. 703).
- Un cas de kyste hydatique du foie avec réaction de fixation négative. Nouvelles recherches sur les propriétés de l'antigène et la production des anticorps hydatiques (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 novembre 1910, p. 412).
- PATRONE, la Sierodiagnosi dell'echinococcosi e di altre affezioni elmintiche (*Folia clin., chim. et microsc.*, Salsomaggiore, 1910, II, p. 85).
- PFEILER, Die Serodiagnostik der Echinokokkenkrankheit. Eine monographische Studie (*Zeitschr. f. Infektionskr. d. Haustiere*, Berl., 1912, XI, p. 70).
- PIÉVNITSKY, Réaction de la déviation du complément dans l'échinococcose, d'après Weinberg (*Voenna, meditsinsky Journal*, t. CCXXVIII, n° 6, juin 1910, p. 290).
- POKOTILO, Casuistique et diagnostic des affections échinococciques (*Chirurgia*, t. XXX, n° 176, août 1911, p. 163).
- PUNTINI, Sur le diagnostic biologique des kystes hydatiques (*Clinica chirurgica*, t. XVIII, n° 4, 30 avril 1910, p. 946).
- Sur le diagnostic biologique des kystes hydatiques (*Clinica chirurgica*, t. XVIII, n° 7, 31 juillet 1910, p. 1562).
- PUNTONI, Sulla diagnosi biologica delle cisti da echinococco (*Bull. d. Sc. med. di Bologna*, 1910, 8, s., p. 123).
- La diagnosi biologica delle cisti da echinococco (*Bull. d. Sc. di Bologna*, 1910, 8 s., X, p. 245).
- PUTTONI, *Bull. Scienz. med.*, 1910.
- PUTZU, la Diagnosi biologica dell' echinococcosi (*Biochem. e therap. sper.*, Milano, 1909, I, p. 385).
- Ueber den biologischen Nachweis der Echinokokken-

- krankheit (*Centralblatt f. Bakt. Original*, Iéna, 2 mars 1910, p. 77).
- RIST, KINDBERG et PARVU, Kyste hydatique de la rate et polyglobulie (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 avril 1910, p. 365).
- RONCAGLIO, Sul valore della reazione « Bordet-Gengou » nella diagnosi della echinococcosi bovina (*Bioch. e terap. sper.*, Milano, 1912-13, IV, p. 167).
- ROSSELLO, Etude sur les anticorps hydatiques (*Presse médicale*, 7 août 1909, p. 561).
- SANDRO (DE), la Deviazione del complemento nell' echinococcosi fatta anche col sistema emolitica di Ferrannini (*Riforma medica*, Napoli, t. XVIII, n° 12, 23 mars 1912, p. 313).
- SCHOO, Over de Komplementbindingsreaktie als hulpmiddel bij de diagnose van echinococcus (*Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneeskund*, t. I, n° 20, 14 mai 1910, t. XLV, p. 1441).
- SEBASTIANI, la Sierodiagnosi nei malati di cisti idatiche non ha il valore positivo che ad essa stato attributo (*Gazz. internaz. di med.*, Napoli, 1907, X, p. 278).
- SIREDEY, Kyste hydatique du foie ; éosinophilie modérée ; réaction de fixation négative (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 17 mars 1911).
- SIVORI, CORRADI et CAFFARENA, Serodiagnosi echinococciche condotte col metodo biologico delle fissazione del complemento (*Gazzetta degli Ospedali e della Cliniche*, Milan, t. XXXIII, n° 149, 12 décembre 1912).
- SKATCHEWSKY, Valeur clinique de la réaction de Weinberg dans le diagnostic du kyste hydatique (*Roussky Vrach*, t. X, n° 17, 23 avril 1911, p. 762).
- Valeur clinique de la réaction de Weinberg dans le diagnostic des échinocoques (*Chirurgicheskoy Archiv*, Velianinova, t. XXVII, n° 2, 1911, p. 362-371).
- SONNTAG Beitrag zur Serumdiagnostik der Echinococcusinfektion mittels der Komplementbindungsmethode (*Beitr. z. klin. Chir.*, Tübingen, 1912, LXXXII, p. 454).
- STRÖBEL, Die Diagnose der Echinococcuscyste unter besonderer Berücksichtigung dre Immunitätsreaktionen (*Dissert.* Erlangen, 1910).
- THOMSEN et MAGNUSSON, Ueber spezifische Antikörper bei Echinokokkrankten (*Berl. klin. Woch.*, 1912, XLIX, p. 1183).

URIOSTE et SCALTRITTI, Contribution à l'étude de l'échinococcose (*Presse médicale*, 25 janvier 1911, p. 57).

— Contribucion al estudio de la equinococcosis (*Revista de los Hospitales*, t. IV, n^{os} 1 et 2, février et mars 1911).

VAS, Diagnosis of echinococcus by biological reaction (*Orvosi hetil.*, Budapest, 1910, liv., p. 367).

— Die Diagnose der Echinokokkuserkrankheit mittels des biologischen Verfahrens (*Wien. med. Woch.*, t. LXI, n^o 4, 21 janvier 1911, p. 251).

WEIL et PRUVOST, Un cas de kyste hydatique du foie sans éosinophilie, avec réaction de Weinberg et examen radioscopique négatifs (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 mars 1914).

WEILL, GARDÈRE et MOURIQUAND, Enorme tumeur du rein gauche simulant une hypertrophie splénique. Réaction de Weinberg très positive. Opération. Autopsie. Pas de kyste hydatique (*Lyon médical*, 31 décembre 1911, t. II, p. 1507).

WEINBERG, Valeur comparée de deux procédés de laboratoire (déviation du complément et précipito-diagnostic) en vue du diagnostic de l'échinococcose (*Soc. Biol.*, 23 janvier 1909, p. 133).

— Recherche des anticorps spécifiques chez les anciens porteurs de kyste hydatique (*Soc. Biol.*, 27 mars 1909, p. 539).

WALTHER, Sur le diagnostic de l'échinococcose par la recherche des anticorps spécifiques (*Soc. Biol.*, 31 mars 1909, p. 422).

WEINBERG, A propos de la technique de la fixation du complément au point de vue surtout du séro-diagnostic de l'échinococcose (*Soc. Biol.*, 22 mai 1909, p. 816).

— Séro-diagnostic de l'échinococcose (*Ann. Inst. Pasteur*, n^o 6, 25 juin 1909, p. 472).

— A propos de l'apparition tardive des réactions biologiques provoquées par les kystes hydatiques (*Soc. Biol.*, Paris, t. LXVIII, n^o 10, 18 mars 1910, p. 446).

— Séro-diagnostic de l'échinococcose (*Paris médical*, t. I, n^o 36, 5 août 1911, p. 229).

WEINBERG et BOLDIN, A propos des anticorps spécifiques dans le sérum des malades atteints d'échinocoques (*Soc. Biol.*, 23 janvier 1909, p. 135).

WEINBERG et BROMFENBRENNER, Application du procédé de Nogu-

- chi à l'étude des sérums hydatiques (*Soc. Biol.*, 30 juillet 1910, p. 249).
- WEINBERG et PARVU, Réaction de Bordet-Gengou dans les helminthiases (*Soc. Biol. Paris*, 17 octobre 1908, p. 298).
- Diagnostic de l'échinococcose par la recherche des anticorps spécifiques (*Soc. Biol. Paris*, 5 décembre 1908, p. 562).
- Diagnostic de l'échinococcose par la recherche des anticorps spécifiques (*Bull. Soc. Biol. Paris*, 19 décembre 1908, p. 644).
- WEINBERG et VIEILLARD, Sur le diagnostic de l'échinococcose chez le dromadaire (*Société centrale de Médecine vétérinaire*, 21 janvier 1909, p. 50).
- WELTER, Beitrag zur Kenntnis und Kasuistik der Echinokokkenkrankheit (*Beitr. z. klin. Chir.*, 1912, LXXXII, H. 2).
- ZAPPELLONI et RICCINTI, La prova di Bordet-Gengou nella idati-dosi umana (*Biochim. e terap. sper.*, Milano, 1910, II, p. 241).
- ZILBERG et CHMELNITZKY, Sur le séro-diagnostic de l'échinocoque (*Cherkovsky meditsinsky Journal*, t. XVI, n° 1, juillet-août 1913).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
CHAPITRE PREMIER. — Aperçu historique	13
CHAPITRE II. — Principe de la méthode	16
CHAPITRE III. — Les éléments de la réaction. — Leurs propriétés. — Leur préparation	18
A. L'antigène hydatique	19
I. Propriétés générales	19
II. Les différentes formes d'antigène	22
III. Variabilité des antigènes	27
B. Les anticorps hydatiques	29
I. Propriétés générales	30
II. Unité et spécificité des anticorps	32
III. Rapports des anticorps avec la toxicité du liquide hydatique	32
C. Le complément	33
D. Le système hémolytique.	34
CHAPITRE IV. — Technique.	36
A. Expériences préliminaires	36
I. Emploi des éléments fixes	36
II. Vérification, titrage et emploi des éléments variables	37
B. L'expérience définitive	40
I. Procédés classiques	40
II. Autres procédés.	43
C. Lecture des résultats	46
D. Notre technique.	47
E. Nos résultats.	49

CHAPITRE V. — Les causes d'erreur.	53
A. Causes d'erreur d'ordre général	53
B. Causes d'erreur d'ordre spécial	56
I. Erreurs négatives	57
II. Erreurs positives	62
1 ^o Erreurs rapportées à la forme d'antigène.	63
2 ^o Erreurs rapportées au malade.	67
CHAPITRE VI. — La valeur de la réaction de Weinberg . . .	71
A. Sa valeur relative : parallèle avec les autres moyens de diagnostic	71
I. Les méthodes cliniques	71
II. La radioscopie	72
III. La ponction	75
IV. L'éosinophilie	77
V. La précipito-réaction.	84
VI. Méthodes diverses.	87
B. Sa valeur absolue	89
I. La réaction de Weinberg est-elle spécifique? Valeur des résultats positifs	89
II. Valeur des résultats négatifs	97
III. Les résultats douteux.	98
IV. Les résultats positifs chez les anciens porteurs de kyste	99
V. Autres renseignements fournis par la réaction de Weinberg	100
VI. Valeur générale de la réaction de Weinberg.	102
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	105

